Tome XXXIV 1941 Nos 1-3

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

Em. 59

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

SÉANCES DES 8 JANVIER, 12 FÉVRIER ET 12 MARS 1941

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VIe)

Le Bulletin de la Société de Pathologie exotique paraît 10 fois par an, 3 semaines après chaque séance qui a lieu le 2e mercredi du mois, sauf en août et septembre. Il forme tous les ans un volume de 1.000 pages environ.

PRIX DE L'ABONNEMENT : France, Colonies **90** fr.; Europe **125** fr.; Autres Continents **$ 2.85**.
Prix du Numéro : **24** fr.

N.-B. — *Le paiement est accepté en dollars ou en toutes autres monnaies au cours du* **dollar** *au moment du règlement.*

SOMMAIRE DES NUMÉROS 1-3

SÉANCE DU 8 JANVIER 1941

PRÉSIDENCE DE M. ROUBAUD, PRÉSIDENT

ALLOCUTION DU PRÉSIDENT. 1

NÉCROLOGIE

ANTOINE LASNET 2

COMMUNICATIONS

BABLET (J.). — Sur l'organisation antiamarile au Brésil 5
DESCHIENS (R.). et RENAUDET (R.). — La réaction de fixation du complément dans le Tæniasis à *Tænia saginata* 17
LAVIER (G.). — Description d'*Isospora fragilis* L. LEGER, 1904. Coccidie intestinale de *Vipera aspis*. . 25
STEFANOPOULO (G.) et CHEVE (J.). — Culture de *Leptospira icterohemorragiæ* en tissus embryonnaires de Poulet 15

SÉANCE DU 12 FÉVRIER 1941

PRÉSIDENCE DE M. ROUBAUD, PRÉSIDENT

PRÉSENTATION

DE CHASSELOUP-LAUBAT. 30

COMMUNICATIONS

GIRARD (G.). — Le traitement de l'infection pesteuse par les corps sulfamidés. Peste expérimentale et peste humaine. 37
ROUBAUD (E.) et PROVOST (A.). — Manifestations neurotropes d'une souche de *Trypanosoma gambiense* chez la souris. 43

SÉANCE DU 12 MARS 1941

PRÉSIDENCE DE M. ROUBAUD, PRÉSIDENT

NOMINATION DE BIENFAITEURS. 50

COMMUNICATIONS

DELBOVE (P.). et REYNES (V.). — A propos de trois cas de septicémie *Post-partum* à *B. fragilis* . . 5
MOLLARET (P.). — Le problème de l'absence de toute période d'incubation dans l'impaludation artificielle par injection directe du sang. 62
PIERRARTS (G.). — Étude sur le syndrome dépigmentation-œdème au Kasai. 84
REYNES (V.). — Les réactions de diagnostic de la syphilis au cours des fièvres typho-exanthématiques. 51
VAN DEN BRANDEN (M.). — Considérations au sujet du séro-diagnostic de la Trypanosomiase 81
YAKIMOFF (W.) et MATSCHOULSKY (S.). — Sur les coccidies des sangliers 80

TRENTE-QUATRIÈME ANNÉE 1941 Nos 1-3.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 8 JANVIER 1941

PRÉSIDENCE DE M. ROUBAUD, PRÉSIDENT

ALLOCUTION DU PRÉSIDENT

Mes chers Collègues,

Au seuil de cette nouvelle année, la 34e de notre fondation, je ne veux formuler que quelques paroles d'encouragement et d'espérance. Les circonstances rigoureuses dans lesquelles nous nous débattons actuellement ne nous permettent pas d'entrevoir, pour aussi longtemps qu'elles dureront, une reprise normale de l'activité de notre Société. Tout ce qu'il nous est permis d'espérer, tout ce que nous pouvons demander, c'est de pouvoir marquer, par la continuité de nos séances, l'esprit de persévérance de notre œuvre, de notre effort.

Je suis convaincu, mes chers Collègues, que vous aurez à cœur, par votre collaboration assidue, de nous aider à maintenir, à travers les difficultés de l'heure présente, ce principe précieux de continuité. Nous devons attendre avec confiance et sérénité le temps heureux où, dans un monde enfin apaisé, il nous sera permis de redonner à notre Centre français d'Études de Pathologie Exotique un nouvel et brillant essor, digne de son passé. Ce moment viendra, j'en suis persuadé, et c'est dans cet espoir que je vous adresse à tous mes vœux les plus cordiaux pour la présente année.

NÉCROLOGIE

Antoine LASNET (1870-1940)

Avec le docteur Lasnet, vient de disparaître l'un des meilleurs parmi ces médecins français qui ont passé leur vie à répandre chez les peuples exotiques les bienfaits de notre assistance. Son rôle colonial fut considérable.

Sorti de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine en 1893, Lasnet fut envoyé d'abord au Sénégal. Il parcourut le Firdou et la Haute-Casamance où il recueillit les blessés de la malheureuse expédition Baurrès. Il partit ensuite pour la Côte d'Ivoire et le Soudan, chez Samory, avec le capitaine Braulot, peu de temps avant que celui-ci fût massacré. Affecté au corps d'occupation de Madagascar, sous les ordres du général Galliéni à partir de 1897, il fut l'un des principaux auteurs d'une méthode d'assistance médicale indigène, qui doit être rappelée aujourd'hui, car elle se montra particulièrement efficace et bienfaisante. A cette époque, la plus grande partie de l'île nous était inconnue. Nous étions envoyés dans des régions jusqu'alors inexplorées. Nous arrivions chez des populations craintives qui, à notre approche, fuyaient dans les bois. Nous trouvions les villages vides, avec seulement quelques infirmes abandonnés par les fuyards, quelques lépreux aux ulcères purulents, etc. Nous pansions ces hommes avec autant de sollicitude que nos propres soldats. Quelques jours après, l'un de ces malades se traînait jusqu'à la forêt voisine et racontait à ses compatriotes ce qu'il avait vu, les soins dont il avait été l'objet. Peu à peu, ces pauvres gens rentraient chez eux. Deux ou trois semaines après notre arrivée, il y avait chaque matin, autour de la paillote qui nous servait d'infirmerie, une foule de clients, une espèce de cour des miracles, disait-on. Une atmosphère de charité s'y établissait. La pacification était accomplie. Et 40 ans plus tard, les fils de ces Malgaches venaient spontanément offrir leurs services à la France en détresse.

Lasnet a contribué plus que tout autre à l'application aux colonies des mesures d'hygiène qui ont amené depuis 50 ans l'étonnante transformation des conditions sanitaires dans les pays tropicaux. Ces climats autrefois si meurtriers, sont devenus

aujourd'hui aussi sains que la métropole. Il fallut pour cela non seulement faire des découvertes dans les laboratoires, mais aussi trouver des réalisateurs comme lui, acharnés à combattre le septicisme et la routine et capables de transposer les acquisitions de la science dans le domaine pratique.

Organisateur de premier ordre, il dirigea le Service de Santé dans presque toutes nos colonies et prit enfin la tête de cette administration au Ministère. Dans les innombrables actes officiels dont il fut le promoteur au cours de sa longue carrière, se retrouve cette pensée dominante que la fonction principale du médecin est de prévenir la maladie. Aux coloniaux, il ne disait pas seulement : si vous êtes malades, on vous soignera ; il disait aussi ce qu'il faut faire et ce qu'il faut éviter pour se préserver des maladies. Il vaut mieux prévenir que guérir. Adage connu de tout le monde, mais pratiqué par peu de gens, même parmi les médecins. Il en fit, quant à lui, la règle de sa technique. C'est pourquoi son œuvre a été aussi féconde.

Il avait la réputation d'être exigeant dans le service. Son aspect physique sévère suggérait en effet une rigueur qui, cependant, n'était point dans le fond de son caractère. Il était surtout exigeant et dur pour lui-même. Je l'ai vu grelotter de fièvre sous la tornade tropicale et marcher quand même jusqu'au bout de ses forces. La vie était extrêmement pénible dans cette brousse primitive où nous étions privés de tout confort. Mais, officiers et soldats de cette ancienne armée coloniale étaient animés d'un même esprit de sacrifice que l'on qualifiait volontiers de fanatisme militaire. « Marche ou crève » disaient dans leur rude langage les légionnaires qui nous accompagnaient. Expression symbolique, caractéristique d'une époque révolue.

Sa brillante conduite pendant la guerre de 1914-1918 lui valut quatre citations et un avancement rapide et mérité. A l'âge de 48 ans, il avait atteint le sommet de la hiérarchie du corps de Santé militaire.

Après l'armistice de 1918, médecin-général inspecteur, directeur du Service de Santé de l'armée française d'occupation de la Rhénanie, il eut, entre autres charges, celle de lutter contre l'épidémie de grippe dite espagnole qui menaçait alors gravement et les effectifs du corps d'occupation et la population civile. Au milieu de grandes difficultés et malgré des oppositions aussi regrettables qu'inattendues, il sut imposer les mesures nécessaires pour atténuer cette calamité, aussi bien parmi les troupes que parmi les habitants. Il remplit là, avec diligence, sous le signe de la Croix-Rouge, les obligations humanitaires qui incombent à l'occupant. Saluons la mémoire de l'un de ceux qui ont le plus contribué, sous tous les

climats et en toutes circonstances, à cette compréhension et à ce rapprochement des hommes et des peuples.

Mêlé à l'état-major de la victoire en 1918, puis à l'œuvre coloniale grandiose que je viens d'évoquer, ayant assisté pendant 40 ans à l'ascension glorieuse de la France, il éprouva, devant notre défaite, un choc moral profond qui hâta sa fin.

En temps ordinaire, sa dignité de Grand-Croix de la Légion d'honneur lui eût valu d'imposantes funérailles militaires. Il n'eut, par un triste matin de décembre, sans discours, ni fleurs, ni couronnes, que de modestes obsèques suivies seulement par un petit nombre d'amis. Impression de négligence et d'oubli qu'il était nécessaire de relever par un témoignage éclatant de son œuvre.

Son souvenir sera fidèlement gardé par tous ses anciens camarades français et par la foule des coloniaux qui, outre-mer, bénéficient des immenses services qu'il leur a rendus.

A. Gauducheau.

COMMUNICATIONS

SUR L'ORGANISATION ANTIAMARILE AU BRÉSIL

Par J. BABLET

Les progrès réalisés dans le domaine de nos connaissances sur la fièvre jaune ont été tels au cours des dernières années que l'organisation prophylactique en vigueur dans les divers pays menacés par cette maladie a dû suivre pas à pas cette évolution, s'inspirant constamment des acquisitions récentes pour assurer d'une façon toujours plus efficace la sécurité des populations.

La lutte antistégomyienne qui avait donné dans les grands centres urbains des résultats remarquables s'est avérée insuffisante lorsque la transmission de la maladie fut reconnue possible en l'absence d'*Aedes Egypti* dans des régions presque désertiques où le rôle de réservoir de virus ne pouvait être attribué exclusivement à l'homme comme il l'avait été jusqu'alors.

L'existence de la Jungle Yellow Fever, révélée par F. Soper au Brésil en 1932, nécessitait des mesures de protection nouvelles et en particulier la mise au point et l'application rapides d'un procédé de vaccination assurant une immunité durable.

En même temps, l'emploi d'une méthode d'investigation inédite, la viscérotomie, qui avait si largement facilité la détection de la fièvre jaune dans l'hinterland brésilien devenait le complément indispensable de toute enquête épidémiologique sur l'aire de dispersion de la fièvre jaune.

Le Service Coopératif antiamaril du Brésil, doté de cette arme nouvelle dont il avait le premier pressenti la valeur, se trouve aujourd'hui à l'avant-garde des organisations qui luttent contre la redoutable endémie. Grâce à la perfection de ce service de renseignements et de contrôle, il a pu mettre au point, sur des bases épidémiologiques solides, une organisation de défense méthodique et puissante dont l'efficacité se confirme de jour en jour. Les peuples colonisateurs dont les possessions furent — ou sont encore — durement éprouvées par le typhus amaril n'ont pas tardé à s'inspirer de cet effort et à mettre à profit l'expérience acquise par la grande république sud-américaine.

Chargé, depuis 1935, par le Ministère des Colonies, du contrôle histologique des cas suspects de fièvre jaune observés en Afrique Française, nous avons suivi avec la plus grande attention le déve-

loppement de l'œuvre entreprise au Brésil par le docteur F. Soper, représentant de la Rockefeller Foundation pour l'Amérique du Sud, que nous avons eu la bonne fortune de rencontrer à Paris en 1936.

Il avait été convenu à cette époque qu'un voyage d'études au Brésil devait être envisagé, dans un avenir prochain, comme source de documentation complémentaire sur le terrain de l'épidémiologie et de la prophylaxie antiamariles. Cette suggestion reçut le meilleur accueil de la Division d'Hygiène internationale de la Fondation Rockefeller qui a tant fait déjà pour favoriser les contacts et les échanges de vues entre les membres des organismes scientifiques épars dans le monde. Grâce à son appui financier et à l'aide de la Caisse Nationale de Recherches Scientifiques, nous avons pu en juillet 1939 entreprendre ce voyage d'études approuvé par le docteur L. Martin, Directeur de l'Institut Pasteur et le professeur Pasteur Vallery-Radot, Délégué à la Direction des Instituts Pasteur d'Outre-Mer. Le Médecin-Général Blanchard, Directeur du Service de Santé au Ministère des Colonies, avait bien voulu s'intéresser également à cette mission susceptible d'apporter à l'organisation de la lutte antiamarile dans les colonies françaises d'utiles précisions sur un service en pleine activité et pourvu de grands moyens.

Dans les lignes qui vont suivre nous nous efforcerons d'être aussi objectif que possible et de dire simplement et clairement ce que nous avons vu.

Notre exposé sera très bref car nous nous abstiendrons de tout commentaire inutile, insistant seulement sur les points de détail dont l'intérêt pratique est évident.

*
* *

I. — Organisation administrative antiamarile.

Le centre administratif qui préside à la rédaction des directives et veille à leur bonne exécution a son siège à Rio et est placé sous l'autorité d'un Directeur brésilien. C'est vers lui que convergent tous les renseignements épidémiologiques, tous les comptes rendus des agents sanitaires des innombrables postes d'un immense territoire groupés en six régions possédant chacune un Directeur local et disposant d'un nombreux personnel, médecins hygiénistes et agents subalternes.

Un service de cartographie particulièrement développé et utilisant les procédés les plus modernes s'ingénie à reproduire les tracés précis et détaillés des divers secteurs où s'exerce l'activité des inspecteurs du service de la fièvre jaune. Une telle réalisation s'est révélée infiniment précieuse car elle donne aux enquêtes épidé-

miologiques une précision inconnue jusqu'alors et permet d'autre part d'obtenir des tableaux d'ensemble très suggestifs. Sur des cartes à grande échelle s'inscrivent en effet, au jour le jour, les résultats obtenus par les enquêtes des divers services :

a) Carte de la *lutte antilarvaire* où l'on peut suivre d'une année à l'autre la disparition progressive des stégomyias de toute la zone côtière. Cette lutte est assurée dans les agglomérations urbaines par des équipes de gardes entraînés, ayant chacun leur secteur et leur programme quotidien. La surveillance exercée est si efficace qu'à Rio et dans la plupart des villes de la côte, l'indice stégomyien est pratiquement égal à zéro.

b) Carte des *tests de protection* notant les localités où des résultats positifs ont été observés.

c) Carte des *vaccinations antiamariles* qui passent de 35.000 en 1937 à 1.100.000 en 1938 et 500.000 pour les six premiers mois de 1939 dans les environs immédiats de Rio de Janeiro et des états voisins.

d) Carte des cas de *fièvre jaune confirmés par la viscérotomie* où les localités infectées sont marquées d'une épingle à tête colorée. La couleur varie pour chaque année et l'épidémiologiste averti peut d'un coup d'œil repérer les foyers récents, suivre la marche de l'épidémie et prévoir les points qui seront bientôt menacés si des mesures prophylactiques adéquates n'interviennent pas en temps opportun.

Des quatre services dont les résultats se trouvent ainsi enregistrés méthodiquement, fournissant une vue d'ensemble de la situation, les deux premiers, ceux qui se rapportent à la lutte antistégomyienne et au prélèvement des sérums en vue de la recherche du pouvoir protecteur, ont leurs équivalents dans les colonies africaines. Il n'y a pas lieu d'insister sur leur organisation qui n'offre rien de particulier. Le service des vaccinations a pris une grande extension à Rio depuis deux ans et nous en reparlerons au chapitre de l'organisation scientifique.

Le service de viscérotomie, qui fonctionne au Brésil depuis 1930, augmentant chaque année son rendement, mérite d'être étudié avec quelques détails :

La recherche du test de protection de la souris permet d'établir un relevé topographique des pourcentages de sérums positifs en tenant compte de l'âge des individus. La fièvre jaune se trouve ainsi localisée dans le temps et dans l'espace (1). Mais cette méthode ne

(1) Du moins en ce qui concerne la fièvre jaune transmise par l'*Aedes aegypti*. Dans la jungle Yellow fever, les enfants, qui ne sont pas exposés à l'infection, n'apportent aucune indication utile au point de vue épidémiologique.

fournit aucun renseignement actuel sur les cas de fièvre jaune mortels qui échappent au contrôle médical. La viscérotomie comble cette lacune car l'examen histologique du foie permet à des spécialistes entraînés d'affirmer ou d'écarter le diagnostic de fièvre jaune avec une marge d'erreur infime.

Il suffit donc d'assurer l'envoi au laboratoire qualifié de tous les échantillons de foie suspects, prélevés et fixés dans des conditions qui permettent l'examen microscopique ultérieur. Ce service a été remarquablement organisé au Brésil.

Le prélèvement systématique d'échantillons de foie a été rendu obligatoire par décret pour toute victime d'une maladie, fébrile ou non, d'une durée de moins de 11 jours. Un appareil métallique robuste, le viscérotome de Rickard, permet d'effectuer ce prélèvement sur le cadavre avec un minimum de délabrements et des notices détaillées mettent l'opération à la portée des non-médecins. Toutefois, des exercices pratiques préalables et un examen théorique comportant de nombreuses questions mettent à l'épreuve les candidats aux postes de viscérotomie prévus par les Directeurs régionaux. Les interventions médicales ou administratives ayant pour but d'élucider les causes de décès sont généralement interprétées comme de véritables sacrilèges par les esprits peu évolués et le viscérotomiste doit faire preuve non seulement d'adresse dans l'exécution des ponctions hépatiques mais encore d'habileté diplomatique dans ses rapports avec la population. Son zèle est récompensé par le versement d'une prime (20 milreis) pour chaque échantillon prélevé. Une prime supplémentaire est prévue lorsque l'examen révèle pour la première fois un cas de fièvre jaune dans une région déterminée.

La composition du liquide fixateur (formol salé), l'emballage et le transport sont l'objet d'instructions minutieuses. Les Directeurs régionaux reçoivent les envois des divers postes de leur ressort, les rassemblent, en dressent la liste et les expédient chaque semaine au laboratoire de Rio avec toutes les indications de provenance utile. Le centre administratif reçoit également communication de la liste des échantillons soumis au laboratoire ; c'est lui qui recevra la réponse de cet organisme et qui prescrira, le cas échéant, l'enquête complémentaire proposée.

Les postes de viscérotomie sont visités mensuellement par un médecin ou un administrateur du service qui interroge le titulaire, vérifie le matériel et procède aux rectifications nécessaires.

Le relevé mensuel des envois de chaque poste est confronté avec le chiffre officiel des décès et les constatations de l'état-civil. L'activité du poste peut être ainsi appréciée et notée chaque mois sur des feuilles de carton mobiles où des signes conventionnels (cercles

bleus, blancs ou rouges) mettent en évidence le rendement constaté. En cas de fonctionnement défectueux, des observations sont faites et si elles n'amènent pas d'amélioration, la visite d'un inspecteur permet de prendre rapidement les mesures qui s'imposent.

Grâce à cette organisation minutieuse du service de viscérotomie, le chiffre annuel des prélèvements a rapidement augmenté de 1930 à 1935 et doublé depuis lors. En juillet 1939, 168.000 échantillons de foie suspect étaient parvenus au laboratoire et avaient donné 955 résultats positifs à l'examen microscopique.

II. — Laboratoires de la Fièvre jaune.

La Fondation Rockefeller qui collaborait dès 1923 au contrôle de la fièvre jaune au Brésil avait installé en 1928 ses laboratoires à Bahia. Depuis deux ans elle possède à Rio un organisme scientifique de recherches et d'examens entièrement neuf et pourvu d'un outillage moderne.

Le terrain concédé se trouve au voisinage de l'Institut Oswaldo Cruz, dans la banlieue nord de la ville et à une quinzaine de kilomètres de sa partie centrale. Au sommet d'un petit monticule ont été construits un grand bâtiment de 2 étages et une série de bâtiments annexes, hangars pour animaux, singerie, garages, ateliers de construction et de réparations...

Le bâtiment principal est largement éclairé par de nombreuses baies vitrées et grillagées ; deux portes à tambour y donnent accès. Les bureaux administratifs, la Direction, les magasins, les salles réservées au lunch du personnel occupent le rez-de-chaussée.

Au premier étage, des laboratoires spacieux abritent les services d'entomologie (Dr Shannon), d'anatomie pathologique (Dr Villela), de cartographie et de photographie. Là se trouve aussi la bibliothèque qui reçoit les principaux périodiques américains et européens traitant de questions de pathologie exotique, de biologie et de microbiologie.

Le deuxième étage, relativement isolé par sa situation et un système spécial de portes grillagées est réservé aux recherches expérimentales (Dr Whitman), à la fabrication du vaccin 17 D (Dr H. Penna) et aux tests de protection de la souris (Dr Linares).

Tous ces laboratoires sont vastes, clairs, bien outillés, pourvus d'un mobilier parfaitement adéquat, construit par les ateliers de la Fondation ; leur entretien est facile, leur ventilation assurée dans les meilleures conditions ainsi que leur protection à l'égard des insectes. De nombreux postes téléphoniques facilitent la liaison entre les divers services.

Le personnel subalterne est entièrement brésilien, les chefs de service sont américains ou brésiliens, la direction est assurée par le docteur F. Soper secondé par le docteur J. A. Kerr.

En raison de l'éloignement des laboratoires du centre de la ville, des autocars assurent le transport du personnel matin et soir. Les heures de travail sont respectées d'une façon rigoureuse, 8 h. 30 à 12 h. 15 et 13 h. 15 à 16 h. 30. Dans l'intervalle, un lunch substantiel est servi sur place dans deux salles distinctes aux préparateurs et aux chefs de laboratoire.

Une stricte discipline librement acceptée et la judicieuse division du travail qui l'accompagne ont pour résultat d'assurer un rendement régulier des divers services. Ceux-ci ont en outre toutes facilités pour collaborer étroitement et les échanges de vues se poursuivent fréquemment à l'heure du déjeuner que préside en toute simplicité le docteur Soper ou le docteur Kerr, chefs bienveillants et cordiaux, donnant l'exemple d'une haute conscience professionnelle et d'une bonne humeur inépuisable.

Deux services ont principalement retenu notre attention en raison de l'intérêt pratique qu'ils présentent, le service d'histopathologie et le service du vaccin antiamaril.

Laboratoire d'histopathologie. — Il constitue en réalité l'organisme de contrôle scientifique du service de viscérotomie dont nous avons déjà étudié l'armature administrative. C'est vers lui qu'affluent, à une cadence moyenne de 100 par jour, les prélèvements effectués sur les cadavres des individus ayant succombé à une courte maladie.

Le dépouillement de ces envois quotidiens, leur enregistrement, les opérations successives de déshydratation, de confection, d'inclusion et de coloration des coupes, s'accomplissent avec méthode, vigilance et une grande rigueur technique. Une seule méthode de coloration est utilisée, la méthode à l'hématoxyline-éosine, et cette simplification est sans doute nécessaire en raison du chiffre élevé des pièces qui arrivent chaque jour au laboratoire et doivent être traitées sans retard. A l'Institut Pasteur de Paris, où les conditions de travail sont très différentes, nous avons adopté la méthode des coupes à congélation et la coloration au scharlach-hémalun qui permettent l'élimination rapide de tous les cas sûrement négatifs en ce qui concerne la fièvre jaune. Nous pratiquons ensuite sur coupes à la paraffine des cas suspects deux colorations simultanées, l'hémalun-safran et l'hématoxyline phosphotungstique qui facilitent grandement le diagnostic. Il faut reconnaître toutefois que ce double contrôle prolonge et complique les manipulations.

Tandis que les pièces arrivées le matin peuvent être examinées le

soir même aux laboratoires de Rio, il nous faut attendre à Paris 2 à 3 jours avant de pouvoir donner une réponse dans les cas douteux. En revanche, lorsqu'il s'agit au point de vue histologique d'un cas nettement négatif, le diagnostic peut être fait en deux heures.

Outre l'exécution rapide des coupes destinées à l'examen, le laboratoire d'histopathologie de Rio a prévu la constitution d'archives soigneusement classées. Les pièces examinées sont rassemblées dans des sachets de gaze et placées par séries numérotées dans de larges flacons garnis de formol à 10 o/o ; les blocs de paraffine sont également réunis par groupes et conservés ; les lames colorées, enfin, prennent place chaque jour dans des tiroirs spéciaux où il est aisé de les retrouver.

En ce qui concerne l'interprétation des coupes, le docteur F. Soper avait admis au début de son organisation le principe d'une consultation entre un certain nombre de spécialistes qui recevaient chacun un exemplaire du cas suspect et envoyaient au laboratoire leur avis brièvement commenté. C'est ainsi que Klotz, Rocha-Lima, Torrès, H. et O. Penna, Figueiredo, Lemmert furent appelés à collaborer avec le docteur J. A. Kerr, pathologiste du laboratoire de Bahia. Actuellement l'échange de vue a été maintenu mais se limite aux cas difficiles et à un petit nombre d'histopathologistes de la Fondation ou de l'Institut Oswaldo Cruz. Il semble en effet que l'expérience des dix dernières années autorise les savants américains à adopter une formule de l'hépatite amarile susceptible d'être acceptée par les laboratoires européens. Une telle formule peut être présentée de la façon suivante et nous approuvons sans réserves sa rédaction empruntée à E. Villela :

« *L'hépatite amarile typique est caractérisée :*

1° Par la présence de masses arrondies, acidophiles, réfringentes, disséminées dans le lobule mais plus nombreuses dans la zone moyenne. Ces masses peuvent former des groupes. Elles montrent parfois une ombre de noyau. Elles correspondent aux cellules hépatiques atteintes d'une dégénérescence spéciale (quoique non spécifique) et sont appelées corps de Councilman ;

2° Par l'absence constante de nécrose centrale complète du lobule, quelques cellules non nécrosées persistant en bordure de la veine centrolobulaire, même dans les cas où la nécrose centrolobulaire paraît totale ;

3° Par la dissociation des travées hépatiques, plus accentuée dans la zone moyenne du lobule ;

4° Par la présence de dégénérescence graisseuse d'intensité variable mais généralement plus marquée au centre et à la périphérie du lobule.

Il faut citer en outre parmi les lésions d'importance secondaire pour le diagnostic qui peuvent être observées :

a) les altérations nucléaires (œdèmes, inclusions...) ;

b) l'infiltration leucocytaire à prédominance mononucléaire, plus accentuée au niveau de la zone moyenne ;

c) la présence de pigment jaune dans les cellules hépatiques de la zone centrolobulaire ;

d) l'hyperémie des sinusoïdes, plus marquée dans la zone moyenne. »

Il semble que l'accord entre les histopathologistes puisse se faire sur ces principes.

Les principales difficultés d'interprétation viendront des cas où l'intervention d'agents toxiques, tels que le tétrachlorure de carbone, non signalée par l'enquête clinique, a produit des lésions nécrotiques massives ; ou encore des cas de mort tardive où l'effort de régénération hépatique peut avoir effacé les lésions typiques.

Dans le premier cas, la topographie de la nécrose, à maximum centrolobulaire, permet généralement d'écarter la fièvre jaune.

Dans les cas limites, il faut, comme le conseille le docteur G. Clarebout, médecin du Congo Belge que nous avons eu le plaisir de rencontrer aux laboratoires de Rio, comparer l'état des bordures cellulaires périphériques et centrale du lobule. Dans la fièvre jaune, le centre est toujours mieux conservé que la périphérie ; dans l'intoxication au CCl^4, c'est le contraire.

En ce qui concerne les cas de mort tardive de fièvre jaune, le docteur Villela qui en a étudié un grand nombre, pense que le diagnostic doit se baser sur la présence de corps pigmentés, de teinte marron, représentant vraisemblablement les corps de Councilman qui ont subi une transformation (peut-être d'ordre chimique) en vue de leur résorption.

Des constatations faites par le Service de Viscérotomie de la Fondation Rockefeller, à Rio, il faut retenir que le diagnostic histologique de fièvre jaune ne saurait reposer uniquement sur la présence de certains éléments — en l'espèce les corps de Councilman. Ces éléments se rencontrent bien d'une façon constante dans la fièvre jaune à évolution rapide mais on les retrouve dans d'autres intoxications (par le tétrachlorure de carbone en particulier) où leur distribution topographique est cependant assez spéciale pour qu'une discrimination soit possible.

Il serait intéressant de vérifier ces conclusions en examinant systématiquement les foies prélevés dans tous les cas de mort rapide, avec ou sans fièvre, dans les pays où la fièvre jaune est inconnue. *En Indochine* par exemple, où les parasites intestinaux sont si fréquemment observés et traités par le C Cl 4, l'organisation d'un

service de viscérotomie permettrait d'étudier les lésions hépatiques consécutives à cette intoxication en dehors de tout soupçon de fièvre jaune. De telles recherches systématiquement étendues auraient en outre l'avantage de mettre en évidence des réactions hépatiques se rapportant à d'autres maladies d'un diagnostic clinique difficile. La leishmaniose viscérale était inconnue au Brésil jusqu'au jour où la viscérotomie a permis à H. Penna d'en signaler plusieurs cas typiques dans une région qui fut ensuite explorée méthodiquement. De nombreux cas de bilharziose et de cancer, un cas d'histoplasmose de Darling, ont été mis en évidence par E. Villela dans les foies suspects de fièvre jaune confiés à son examen.

Il n'est pas douteux que la viscérotomie, méthode d'investigation facile à organiser partout, est susceptible d'accroître rapidement nos connaissances sur les maladies infectieuses à retentissement hépatique dans les pays exotiques et de préciser les limites actuelles de leur aire de dispersion.

Laboratoire de préparation du vaccin antimaril. — Il utilise le virus 17 D dont l'origine est la souche Asibi isolée à Lagos. Lloyd, Theiler et Ricci avaient obtenu l'atténuation progressive de la virulence de cette souche en la cultivant *in vitro* sur embryons de poulet dont le système nerveux central avait été enlevé. Le neurotropisme et le viscérotropisme de cette souche subissaient une diminution rapide tandis que persistaient les propriétés antigènes. D'abord préparé à New-York, le vaccin de culture 17 D fut ensuite fourni au Brésil par le laboratoire de Rio où il a été l'objet de recherches méthodiques de H. Penna qui a mis au point la technique de préparation actuelle et en surveille le titrage et l'application.

Le vaccin utilisé en 1938 avait comme point de départ le virus cultivé sur tissus embryonnaires de poulet entre le 205e et le 287e passage. Ce virus est aseptiquement introduit dans un œuf de poule embryonné au 7e jour d'incubation. Après 3 jours d'étuve à 37°, les œufs inoculés sont découpés au chalumeau et l'embryon vivant est seul prélevé. Le broyage se fait à sec en présence de billes et de poudre de verre (une demi-heure environ) est suivi de dilution au dixième avec du sérum humain normal filtré puis de centrifugation à 2.000 tours pendant 3/4 d'heure. Le liquide surnageant peut être conservé à la glacière ou immédiatement filtré (sur Buchner et sur Seitz) et réparti en ampoules. Celles-ci sont congelées rapidement dans un mélange d'alcool et de neige carbonique puis le vaccin est desséché dans le vide sulfurique. Chaque lot est alors l'objet de contrôles expérimentaux ayant pour but d'apprécier la virulence vis-à-vis de la souris et du rhésus, de

s'assurer de la stérilité microbienne du vaccin, et de le titrer au point de vue de ses propriétés immunogènes.

Bien que les essais d'application à l'homme de ce vaccin 17 D aient été assez encourageants au début pour être ensuite pratiqués sur une grande échelle, il est apparu récemment que l'immunité antiamarile des individus vaccinés n'était ni aussi forte ni aussi durable qu'on pouvait l'espérer. Ces résultats insuffisants semblent imputables à une atténuation trop poussée du virus à la suite de trop nombreux passages sur tissus embryonnaires. Il sera facile de remédier à cet inconvénient en utilisant le même virus 17 D à un stade d'évolution moins avancé.

Des recherches sont en cours, dans ce sens, et permettent d'envisager la reprise des vaccinations dans un avenir prochain.

Ajoutons que les recherches expérimentales de Whitman ont montré l'absence à peu près complète de virus en circulation à la suite des inoculations de virus-vaccin. Le danger d'infection de moustiques consécutive aux vaccinations pratiquées sur une grande échelle peut être considéré comme pratiquement inexistant.

Conclusions

Nous avons promis d'être bref de commentaires. Nous ne pouvons cependant nous dispenser de tirer de cette visite aux laboratoires de Rio les enseignements qu'elle comporte :

1° Nous devons d'abord reconnaître que la formule d'organisation, à la fois administrative et scientifique, du service coopératif antiamaril est particulièrement heureuse. Elle réunit dans une même main toutes les responsabilités, toutes les directives d'ensemble mais laisse aux exécutants, aux divers degrés de la hiérarchie, toute l'initiative désirable dans le cadre bien défini de leurs fonctions. Elle favorise nettement la spécialisation technique, source évidente de progrès.

2° En donnant dès le début à la viscérotomie une place importante dans cette organisation, le docteur F. Soper a fait preuve d'une intuition remarquable ; cette méthode d'investigation l'a mené à la découverte de la fièvre jaune de brousse et continue à lui fournir au point de vue épidémiologique des renseignements de grande valeur qui ne sauraient être obtenus par d'autres voies. L'examen histologique systématique des foies prélevés par viscérotomie depuis plusieurs années au Brésil sur une vaste échelle, permet aujourd'hui d'affirmer nettement la valeur de cet examen au point de vue du diagnostic de la fièvre jaune et d'indiquer d'une façon précise, sans équivoque, les caractères microscopiques de l'hépatite amarile.

Les laboratoires d'histopathologie spécialisés dans le diagnostic rapide de la fièvre jaune doivent s'inspirer de l'organisation ci-dessus décrite du service de viscérotomie et d'anatomie pathologique de Rio, ainsi que de la formule qui résume l'expérience acquise par ce service. Au point de vue technique, des variantes sont possibles mais en ce qui concerne l'interprétation des coupes l'accord doit se faire sur les principes que nous avons indiqués.

3° La division de la fièvre jaune en forme urbaine, rurale et sylvatique est une notion féconde qui domine le problème de l'épidémiologie et de la prophylaxie. Si la lutte antistégomyienne a permis de juguler les épidémies des villes, si elle est appelée à donner les mêmes résultats dans les formes rurales, seule la vaccination systématique aura raison de la fièvre jaune infiniment plus sournoise qui sévit dans la brousse.

4° Le vaccin antiamaril 17 D utilisé au Brésil relève d'une technique délicate entre toutes et son titrage est particulièrement difficile. On ne peut songer actuellement à une méthode standard mais les résultats obtenus sont assez encourageants pour autoriser l'espoir d'un vaccin fixe complètement inoffensif et d'un haut pouvoir immunogène.

5° Par la richesse de sa documentation et la perfection de son installation, le service antiamaril de Rio de Janeiro doit attirer tous les travailleurs des Instituts Pasteur coloniaux des pays menacés par la fièvre jaune. Le bon accueil qui leur sera toujours réservé, les facilités de travail qu'ils y trouveront et l'intérêt qui s'attache à de telles études leur feront trouver trop brefs les séjours cependant si profitables qu'ils y feront. Telle est du moins l'impression que nous avons emportée de cette mission aussi instructive qu'agréable.

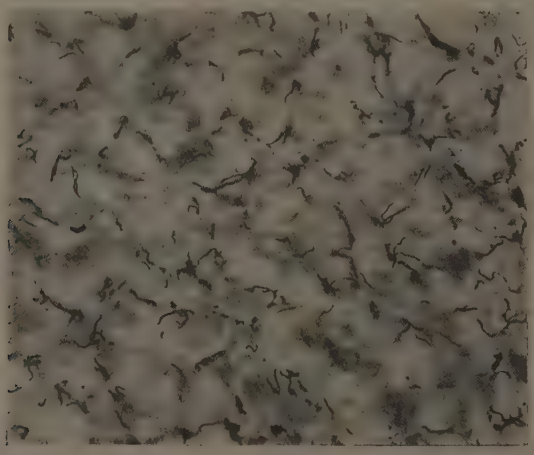
CULTURE DE *LEPTOSPIRA ICTEROHEMORRAGIÆ* EN TISSUS EMBRYONNAIRES DE POULET

Par G.-J. STEFANOPOULO et J. CHEVÉ

La culture de *Leptospira icterohemorragiæ* dans l'œuf de poule incubé a été réalisée par G. Morrow, W. W. Stiles et G. P. Berry (1938) (1), selon la méthode de Goodpasture et Buddingh. Une suspension de *Leptospira icterohemorragiæ* déposée sur la mem-

(1) Morrow (Grant), Syverton (Jerome T.), Stiles (William W.) et Berry (George Packer). *Science*, 1938, t. 88, pp. 384-385.

brane chorio-allantoïdienne d'embryon âgé de 10 jours provoque une infection généralisée qui entraîne la mort en 6 à 7 jours. Le sang et les tissus de l'embryon infecté inoculés au cobaye sont régulièrement pathogènes. Ces auteurs ont pu effectuer 20 passages successifs d'œuf à œuf. Ils prélevaient la membrane chorio-allantoïdienne 4 à 5 jours après l'inoculation, la broyaient aseptiquement dans une solution physiologique et déposaient quelques gouttes du liquide de broyage sur la membrane d'un embryon neuf. Ultérieurement A. Chabaud (1939) (1) a repris ces expériences. Il a constaté que la survie moyenne des embryons était de 5 jours, mais il n'a pu effectuer de passages en séries.



(*Photomicrographie de* P. Jeantet).

Fig. 1. — Coupe de foie d'embryon de poulet au 7e jour de l'infection par *L. icterohemorragiæ*. G. = 800 diam.

A travers un petit orifice fait dans la coquille, nous avons injecté directement la culture de leptospires dans des embryons âgés de 8 à 10 jours. Les résultats furent identiques à ceux obtenus par Morrow et ses collaborateurs. Nous avons pu réaliser trois passages successifs et nous avons constaté, dans tous les œufs infectés, que le liquide amniotique contenait de nombreux leptospires ; les organes de l'embryon en contenaient également, mais le foie semble être le plus riche comme le montre la figure ci-jointe.

(1) Chabaud (A.). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1939, t. 33, pp. 483-485.

Ces résultats nous ont incités à étudier le comportement de *Leptospira icterohemorragiæ*, *in vitro*, dans un milieu à base de tissus embryonnaires. Après de nombreux essais, nous avons constaté que le milieu le plus favorable était le suivant : dans un tube de 17 mm. stérile on introduit 10 cm³ d'extrait filtré de caillot de sang de cheval (vitamine de Legroux) que l'un de nous (G. J. S., 1921) (1) avait déjà préconisé pour la culture de ce même spirochète. On ajoute 0,2 cm³ de cerveau broyé d'embryon de poulet âgé de 12 à 15 jours. On recouvre d'une couche d'huile de vaseline stérile. On place ensuite les tubes pendant 24 à 48 heures à l'étuve pour les contrôler. Nous avons remplacé avec succès l'extrait de caillot par la solution de Tyrode. On peut également substituer aux fragments de cerveau, des fragments d'autres organes. Nous étudions actuellement la valeur pratique de ces différents milieux. Notons aussi qu'on peut utiliser des tubes conservés depuis un mois à la température du laboratoire, à l'abri de la lumière. Toutes ces cultures sont faites, comme d'habitude, à 29° C., pendant 4 à 5 jours. Retirées de l'étuve elles peuvent ensuite être conservées à la température ordinaire. Nous avons pu réaliser cinq passages successifs sans que l'agglutinabilité de la souche étudiée soit modifiée. Nous recherchons maintenant si ce procédé de culture a une action sur le pouvoir pathogène et sur la valeur antigénique des leptospires. Nous recherchons aussi, dans quelle mesure ce milieu pourrait remplacer celui de H. Reiter et Ramme, au sérum de lapin dilué en eau physiologique, qui a rendu, jusqu'à présent, de très grands services, mais que l'on peut difficilement préparer dans certaines circonstances.

Institut Pasteur.

LA RÉACTION DE FIXATION DU COMPLÉMENT DANS LE TÉNIASIS A *TÆNIA SAGINATA*

Par R. DESCHIENS et R. RENAUDET

A l'occasion d'une enquête épidémiologique relative à un foyer de Téniasis à *Tænia saginata* observé dans une collectivité militaire, nous avons été amenés à rechercher d'une façon systématique la réaction de fixation du complément à partir d'un extrait alcoolique (antigène), préparé avec plusieurs spécimens de *Tænia saginata*,

(1) Stefanopoulo (G. J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1921, t. 84, pp. 812-814.

chez dix sujets atteints de téniasis et chez quarante-trois sujets normaux. Ces données qui s'ajoutent aux faits déjà recueillis sur le sérodiagnostic des helminthiases depuis les travaux princeps d'Isaac et Van den Velden (1904) nous paraissent intéressantes à publier en raison de la rareté des données relatives à la valeur diagnostique de la fixation du complément dans le téniasis à *Tænia saginata*.

La recherche d'anticorps spécifiques chez les sujets infestés par le *T. saginata* se résume à des données limitées; elle a été entreprise pour la première fois par J. Langer (1905) qui a recherché sans résultats positifs dans le sérum d'individus hébergeant *T. solium*, *T. saginata* et *Dipylidium caninum* des précipitines vis-à-vis d'antigènes homologues; cet auteur a cependant constaté que des antigènes préparés avec *T. saginata* inoculés au lapin produisaient chez cet animal un sérum les précipitant. Plus tard, M. Weinberg et L. Boidin (1909) avec le sérum de plusieurs porteurs de *T. saginata* ont observé quelques réactions de fixation du complément positives à partir d'un extrait alcoolique de *T. saginata* pris comme antigène. Kurt Meyer (1910) a obtenu avec le sérum de douze personnes infestées par *T. saginata* quatre réactions positives; en outre, M. Keiline (1914) en préparant des lapins par inoculation d'extraits de divers tænia, dont *T. saginata*, a noté des réactions de fixation positives en mettant en présence le sérum de ces lapins et l'antigène *T. saginata*. Enfin E. Yerlow (1919) a révélé l'existence inconstante dans le sérum de sujets infestés, d'anticorps opposables à des antigènes préparés avec des ténias et des botriocéphales.

Ajoutons que les sérums de sujets infestés par différents helminthes ou par leurs larves et que les sérums d'animaux préparés par divers extraits d'helminthes peuvent fixer le complément en présence d'antigènes hétérologues — par exemple, fixation du complément par le sérum d'un individu hébergeant *T. saginata* en présence d'un antigène échinococcique. Il s'agit là pour la plupart des auteurs, de réactions de groupes, non strictement spécifiques par conséquent, qui correspondraient à la formation d'anticorps ayant pour point de départ une ou des substances antigènes communes à différents helminthes. Cependant, lorsque chez un animal préparé par un antigène — antigène *T. saginata* par exemple — le sérum donne une réaction de fixation positive pour un antigène hétérologue — antigène échinococcique par exemple — cette réaction serait toujours plus faible qu'avec l'antigène homologue — antigène *T. saginata* dans l'exemple considéré.

Les affinités zoologiques des parasites semblent conditionner les possibilités de réactions de groupe; c'est ainsi que B. Busson (1911)

a montré que les sérums d'animaux infestés par certaines espèces de Cestodes donnaient des réactions de fixation avec des extraits d'autres espèces de Cestodes, mais non avec des extraits de Trématodes ou de Nématodes.

Rappelons enfin que pour Violle et de Saint-Rat (1919) l'extrait lipoïdique épuré de *T. saginata* préparé selon la méthode de Noguchi et utilisé comme antigène n'aurait aucun caractère spécifique, pas plus d'ailleurs que l'antigène syphilitique.

Matériel et méthodes.

Sur le plan pratique de la valeur diagnostique de la réaction de fixation du complément dans le téniasis à *Tænia saginata*, voici l'exposé des recherches que nous avons entreprises.

Antigène. — Faisons tout d'abord remarquer que d'après les notions que l'on possède sur la nature des antigènes un extrait d'helminthe, l'extrait aqueux ou alcoolique de *Tænia saginata* en l'espèce, peut être considéré comme un antigène au sens sérologique du terme, puisque son introduction dans l'organisme d'un animal, le lapin par exemple, peut provoquer l'apparition d'anticorps correspondants.

Nous avons utilisé deux extraits de ténia, A et B. L'extrait A a été préparé en utilisant deux spécimens de *T. saginata* (F. et N.). Les anneaux de ces deux ténias, y compris le scolex et les proglottis mûrs, broyés ensemble, ont été étalés en couche mince sur des boîtes de Pétri et desséchés rapidement à l'étuve à 37° et par le vide sulfurique. La pellicule sèche ainsi formée a été recueillie par raclage et broyée au mortier jusqu'à consistance de poudre fine ; le broyat a été repris par l'alcool absolu dans la proportion de 5 cm³ d'alcool pour 1 g. de poudre. La suspension ainsi obtenue est mise à macérer pendant quinze jours à la température du laboratoire en prenant la précaution d'agiter le mélange plusieurs fois par jour ; ce mélange filtré sur papier Laurent donne un filtrat limpide qui est utilisé comme antigène après détermination de son pouvoir antialexique et de sa valeur antigénique, aux titres de 1/30 et de 1/50.

L'extrait B a été préparé suivant la technique de Bordet et Ruelens qui consiste, on le sait, à traiter successivement les tissus par l'acétone et par l'alcool afin d'extraire par l'alcool les lipoïdes que l'acétone n'a pas touchés. Voici le détail de cette manipulation : les anneaux, y compris le scolex et les anneaux mûrs sont broyés au mortier ; pour 100 g. de broyat on ajoute 125 cm³ d'alcool à 90° pour coaguler les albumines ; après trois jours de contact à 20°, on recueille par filtration les tissus coagulés que l'on dessèche à 37°. Le produit sec est traité par 200 cm³ d'acétone qu'on laisse en contact pendant dix jours à la température du laboratoire en ayant soin d'agiter le mélange deux fois par jour. Après ce temps, le mélange est filtré et le produit restant sur le filtre est traité par 200 cm³ d'acétone neuf qu'on laisse en contact pendant six jours.

Après ce délai, on élimine l'acétone par filtration et on dessèche le produit resté sur le filtre. Ce produit sec est traité par l'alcool à 94° pendant douze jours, toujours en ayant soin d'agiter deux fois par jour ; on dissout ainsi les lipoïdes que l'acétone a respectés. En filtrant sur papier le mélange obtenu on a un antigène brut limpide ; pour utiliser cet antigène brut, évaporer 1 cm³ de la solution dans un verre de montre et reprendre par 3 cm³ d'eau physiologique ; on obtient une solution opalescente qui est à titrer au point de vue de son pouvoir antialexique et de sa valeur antigène.

Sérums. — 10 sérums de sujets infestés par *Tænia saginata* et 43 sérums humains normaux ont été étudiés avec l'extrait A ; 2 sérums de sujets infestés et 1 sérum normal ont été éprouvés par l'extrait B. Tous les sérums ont été éprouvés par une technique dérivée de la méthode de Weinberg au sérum frais (sérum de 48 heures au maximum) non chauffé, 3 sérums de sujets infestés et 4 sérums normaux ont été éprouvés avec l'extrait A par la technique de Calmette et Massol au sérum chauffé (inactivation 1/2 heure à 56°). Sur tous les sérums étudiés, les réactions de Hecht et de Meinicke ont été pratiquées et se sont montrées négatives.

Technique de la réaction au sérum non chauffé

Elle comporte trois temps :

1° La détermination du pouvoir antialexique de l'antigène A ;
2° La détermination de l'index hémolytique du sérum ;
3° L'épreuve de fixation de l'alexine.

1) La recherche du pouvoir anticomplémentaire de l'extrait A a donné les résultats suivants :

Contrôle du pouvoir antialexique de l'antigène A.

Titre de la solution d'antigène dans l'eau physiologique	Pur	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{30}$	$\frac{1}{50}$
Antigène	0 cm³ 4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Alexine, sérum de cobaye 1/15 (Dose minime hémolytique 0,2). . . .	0 cm³ 2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Eau physiologique .	1 cm³ 9	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9

(*Epreuve de 3/4 d'heure à 37°*).

Sérum hémolytique anti-mouton 1,45 (Dose minima hémolytique 0,3) .	0 cm³ 6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Globules rouges de mouton 1/20 . .	0 cm³ 1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

(*Epreuve de 1/2 heure à 37°*).

Hémolyse	O	O	H partielle	H	H	H

L'antigène ne fixant pas d'alexine au taux de 1/20 les titres de 1/30 et de 1/50 ont été utilisés dans la réaction en considérant que l'antigène à ces taux était sans action sur l'alexine.

2) L'index hémolytique a été déterminé suivant le schéma ci-après :

Détermination de l'index hémolytique du sérum.

Sérum à étudier.	0 cm³ 05	0,1	0,2	0,3	0,4
Eau physiologique	1 cm³ 95	1,9	1,8	1,7	1,6
Globules rouges de mouton 1/20	0 cm³ 1	0,1	0,1	0,1	0,1

(*Epreuve de 1/2 heure à 37°*).

3) Si l'hémolyse a été obtenue avec 0 cm³ 2 de sérum à éprouver par exemple, cette dose sera utilisée dans la réaction qui sera disposée de la façon suivante :

Réaction de fixation de l'alexine.

Sérum à examiner	0 cm³ 2	0,2	0,2	0,2	0,2
Antigène 1/30 et 1/50 . . .	0 cm³ 2 1/30	0,4 1/30	0,2 1/50	0,4 1/50	0
Eau physiologique	2 cm³ 1	1,9	2,1	1,9	2,3

(*Epreuve de 3/4 d'heure à 37°*).

Globules rouges de mouton 1/20	0 cm³ 1	0,1	0,1	0,1	0,1

(*Épreuve de 1/2 heure à 37°*).

Technique de la réaction au sérum chauffé

Cette réaction a été disposée de la façon suivante :

	Tubes d'épreuve			Témoins sérum		Témoins antigène			Témoin alexine
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sérum chauffé à 56° 1/2 heure..	0cm³2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0	0	0
Antigène 1/30 .	0cm³2	0,2	0,2	0	0	0	0,2	0,2	0
Alexine 11/5 (Dose minima active 0,2). .	0cm³2	0,4	0,6	0,2	0,4	0	0, 2	0,4	0,2
E. P.	1cm³0	1,7	1,5	2,1	1,9	2,3	2,1	1,9	2,3

Après une épreuve de 3/4 d'heure à 37° le système hémolytique est ajouté et l'ensemble éprouvé de nouveau 1/2 h. à 37°.

Le tube témoin 6 ne doit jamais hémolyser, le tube témoin 9 doit toujours hémolyser.

Résultats expérimentaux.

Avec l'extrait A la réaction de fixation du complément a fourni les résultats suivants :

Technique au sérum non chauffé

Sujets infestés par *T. saginata* : 10 :

Réaction positive . . . . 4 soit 40 o/o
Réaction négative . . . 6 soit 60 o/o

Sujets non infestés par *T. saginata* : 43 :

Réaction positive. . . . 5 soit 11,63 o/o
Réaction négative . . 38 soit 88,37 o/o

Technique au sérum chauffé (Calmette et Massol)

Sujets infestés par *T. saginata* : 3 :

Réaction positive	2
Réaction négative	1

Sujets non infestés par *T. saginata* : 4 :

Réaction positive	1
Réaction négative	3

Les 7 sérums éprouvés par la technique de Calmette et Massol au sérum chauffé également éprouvés par la méthode rapide au sérum non chauffé ont donné des résultats concordants. Avec l'extrait B (antigène B) nous avons obtenu par la méthode au sérum non chauffé deux réactions positives dans deux cas d'infestation par *T. saginata* et une réaction négative pour le sérum d'un sujet normal. L'insuffisance de ces indications ne nous permet pas d'en faire état.

L'ensemble des résultats obtenus nous a d'abord permis de vérifier que l'extrait de *T. saginata* est capable de se combiner à des anticorps présents dans le sérum de certains sujets infestés par *T. saginata* pour fixer l'alexine.

En outre, d'après nos données, la réaction de fixation de l'alexine chez les sujets infestés est négative dans 60 o/o des cas environ (1); au contraire, chez les sujets indemnes d'infestation par *T. saginata* la réaction de fixation se montre positive dans 11,63 o/o des cas et négative dans 88,37 o/o des cas. Le pourcentage assez élevé des réactions positives chez des sujets non infestés, joint à l'inconstance des réactions positives chez les sujets infestés, indiquent que du point de vue pratique la réaction de fixation du complément ne saurait être une méthode diagnostique mais simplement une épreuve d'appoint.

Les faits que nous relatons sont comparables à ceux qui ont été recueillis au sujet de l'hypersensibilité cutanée dans le téniasis par Ramsdell (1927) et Brünner (1928). Ces auteurs recherchant avec un antigène extrait de *T. saginata* utilisé comme allergène, les réactions de sensibilité cutanée chez des sujets infestés ou non infestés par *T. saginata*, ont montré qu'une cuti-réaction positive peut être obtenue chez des sujets sains et qu'une cuti-réaction négative peut être notée chez des individus infestés.

Nous rappellerons une constatation similaire faite par Brocq-

(1) Le pourcentage des réactions positives obtenues par nous qui est de 40 o/o, est légèrement supérieur à celui noté par Kurt Meyer, qui est de 30 o/o.

Rousseu, Cauchemez et A. Urbain (1923), qui ont observé que, chez le mouton, la réaction de fixation de l'alexine avec un antigène à base de *Fasciola hepatica*, était positive chez 87 o/o des animaux infestés de douves, mais positive aussi chez 60 o/o des moutons non infestés.

Comment interpréter le pourcentage relativement élevé des réactions positives qui ont été notées chez les sujets non infestés par *T. saginata* dans nos observations ? Il est possible que nous nous soyons trouvés dans certains cas en présence d'individus récemment guéris de leur infestation et conservant des anticorps dans le sérum ; l'interrogatoire et les documents sanitaires militaires concernant ces sujets réduisent à peu de chose cette possibilité. Il est aussi possible que les réactions positives relevées aient correspondu à des réactions de groupe chez des sujets infestés par des helminthes différents de *T. saginata*. Nous pensons aussi qu'il convient de retenir l'existence possible de réactions positives résultant du fait que certains extraits fécaux humains alcooliques (alcool éthylique ou alcool méthylique), en présence de certains sérums humains ou animaux (cheval, lapin), peuvent fixer l'alexine ; or, les ténias du type *Tænia saginata* sont des Cestodes se nourrissant par osmose du chyme intestinal, dont les tissus peuvent contenir des substances protidiques et lipoïdiques microbiennes ou alimentaires, d'origine intestinale éventuellement antigènes.

L'interprétation des réactions négatives chez les porteurs de *T. saginata* est, au moins partiellement, liée à une notion bien établie en matière d'immunologie des helminthiases intestinales : la pauvreté relative en anticorps du sang des animaux infestés ; ce n'est, en effet, que lorsque l'infestation par les helminthes est intense que des anticorps décelables par la réaction de fixation apparaissent dans le sérum sans que les doses d'alexine fixées dépassent généralement 8 unités par cm^3.

Conclusions

La recherche de la réaction de fixation de l'alexine à partir d'un antigène à l'extrait alcoolique de *T. saginata* chez 10 sujets infestés et chez 43 sujets non infestés par *T. saginata* nous a montré que la réaction est positive chez 40 o/o des sujets infestés et chez 11,63 o/o des sujets non infestés.

Le caractère positif inconstant de la réaction chez les sujets atteints de téniasis et l'existence à un taux relativement élevé de réactions positives chez les sujets indemnes montrent que la recherche de la fixation de l'alexine ne saurait constituer une

méthode diagnostique dans le téniasis, mais simplement une donnée complémentaire.

L'existence de réactions positives chez des sujets non infestés par *T. saginata* pourrait être en relation avec un téniasis récemment guéri, avec une infestation par des helminthes donnant une réaction de groupe, ou, encore, avec le fait que l'extrait de ténia servant à la préparation de l'antigène peut comporter, étant donné que *T. saginata* se nourrit par osmose du chyme intestinal, des substances microbiennes ou alimentaires pouvant être antigènes.

Institut Pasteur, Laboratoire de Parasitologie.

Bibliographie

Busson (B.). — Der Parasitennachweiss mittels der Komplementablenkurgsmethode. *Centralbl. f. Bakt.*, 1911, Orig., Bd. LX, Heft 5, pp. 426-433.

Keiline (M.). — Le séro-diagnostic de l'échinococcose et la réaction de fixation de groupe. *Thèse Fac. Méd. Paris*, 1914.

Langer (J.). — Zur Frage der Bildung spezifischer Antikörper im Organismus von Bandwurmwirten. *Münch. Med. Woch.*, 1906, p. 1665.

Meyer (K.). — Versuche über Komplementbildung bei Helminthiasis. *Zeit. f. Immun. und exp. Therapie*, 1910, Bd. VII, p. 732.

Ramsdell (S.). — A note on the skin reaction in Tænia infestation. *Jour. Parasitology*, 1927, XIV, p. 102.

Urbain (A.). — La réaction de fixation appliquée au diagnostic de certaines maladies microbiennes et parasitaires propres à l'homme et aux animaux. *Thèse Doct. Vét.*, 1927, pp. 221-258.

Violle (H.) et de Saint-Rat (L.). — Les porteurs de Tænias ; réactions spécifiques ; réactions syphilitiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1919, LXXXII, pp. 1033-1034.

Weinberg (M.) et Boidin (L.). — A propos des anticorps spécifiques dans le sérum des malades atteints d'échinococcose. *C. R. Soc. Biol.*, 1910, LXVI, p 133.

Yerlow (E.). — Ueber Komplementbildung bei Helminthiasis. *Zeit. für Immunitätsf.*, 1919, p. 489.

DESCRIPTION D'*ISOSPORA FRAGILIS* L. LÉGER, 1904, COCCIDIE INTESTINALE DE *VIPERA ASPIS*

Par G. LAVIER

Louis Léger a signalé en 1904, dans une courte note préliminaire l'existence chez les vipères aspics du Dauphiné, de deux coccidies intestinales qu'il nomme *Diplospora fragilis* et *Caryospora simplex*. De la deuxième espèce, il donna plus tard, en 1911, une

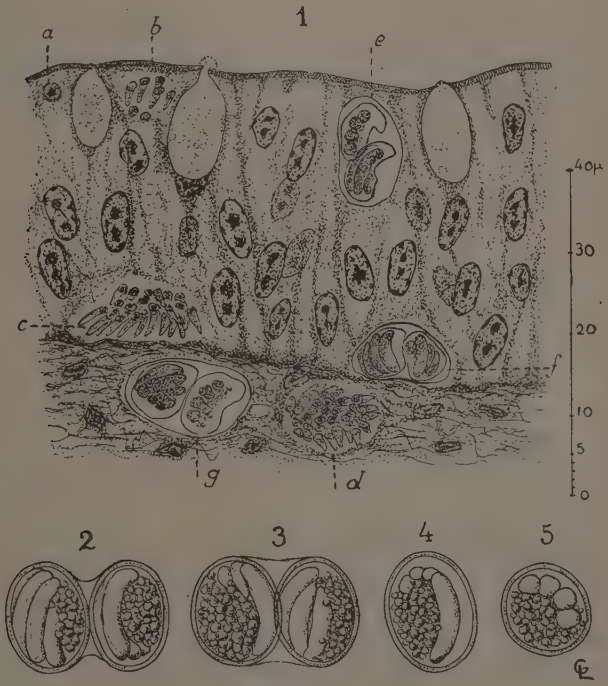
étude détaillée ; mais, de la première il ne donne à ce moment-là, ni, à ma connaissance par la suite, aucune description ni mensuration. Le nom seul en existe qui, par suite de la priorité du nom générique *Isospora* A. Schneider sur *Diplospora* Labbé est devenu *Isospora fragilis* (L. Léger).

Cette espèce ne semble pas avoir été retrouvée et cependant Léger la considérait comme fréquente puisque 50 o/o des vipères d'Uriage en étaient, disait-il, infectées. Mme Phisalix qui a recherché les coccidies intestinales chez 9 de nos 11 espèces indigènes de serpent ne fait pas mention d'*Isospora*, mais, par contre, elle a rencontré chez toutes une coccidie différente *Cyclospora viperæ* M. Phisalix, 1923. Elle a précisément décrit cette espèce chez *Vipera aspis* où elle est extrêmement commune puisque sur 165 individus provenant de Bourgogne et de Fontainebleau, 160 étaient parasités. J'avais été ainsi amené à me demander (Lavier, 1939) si l'espèce de Léger, dont nous ne connaissons pas le mode de segmentation au lieu d'être une Disporée octozoïque, c'est-à-dire une *Isospora*, n'était pas en réalité une disporée tétrazoïque, c'est-à-dire une *Cyclospora*. Or il m'a été donné récemment de rencontrer chez *Vipera aspis* une *Isospora* vraie dont il n'y a pas le moindre doute que c'est bien celle que Léger a vue et je saisis l'occasion pour la décrire et ainsi habiller, si j'ose dire, le *nomen nudum* de 1904.

L'examen des glaires intestinales (1) d'une *Vipera aspis* provenant du domaine universitaire de Richelieu (Indre-et-Loire) m'a montré des oocystes tous entièrement segmentés d'une *Isospora*. Ces oocystes (fig. 2, 3) mesurant de 19 à 22 μ de longueur sur 14 à 15 de largeur présentaient une paroi très mince se moulant sur le contenu ; celui-ci était fait de deux sporocystes ovoïdes mesurant de 14 à 15 μ de grand axe sur 10 de petit axe ; l'épaisseur de leur paroi qui est double (0,5 μ environ) fait contraste avec la minceur de celle de l'oocyste ; dans la très grande majorité des cas les deux sporocystes se présentaient contigus et parallèles, leurs grands axes perpendiculaires à celui de l'oocyste, disposition qui se rencontre assez fréquemment et en particulier chez *Isospora bigemina*. Ils contenaient chacun quatre sporozoïtes arqués en bananes et mesurant 15 μ en moyenne de longueur et 3 μ de diamètre avec un reliquat assez important de granules réfringents dont les plus gros atteignaient jusqu'à 2 μ de diamètre. Mais, à vrai dire, les oocystes entiers étaient rares ; beaucoup plus fréquents étaient les sporocystes libres (fig. 4, 5) ; je pus ainsi compter pour 6 oocystes complets (soit 12 sporocystes) 100 sporocystes libres. Cela s'explique par la

(1) Ce serpent avait été infecté expérimentalement par *Entamœba invadens*.

fragilité de la mince enveloppe oocystique qui justifie bien le nom spécifique donné par Léger. A deux reprises j'ai rencontré un oocyste ne contenant plus qu'une spore et présentant encore une fente transversale par où s'était échappée celle qui manquait ; une constatation analogue a été déjà faite par Hoare (1933) pour *Isospora dirumpens*.



1. Coupe de l'intestin grêle de *Vipera aspis* (figure composite). *a*, jeune schizonte ; *b*, schizogonie superficielle ; *c*, schizogonie dans la profondeur de l'épithélium ; *d*, schizogonie sous-épithéliale ; *e*, oocyste d'*Isospora fragilis* en situation superficielle (très rare) ; *f*, oocyste intraépithélial profond (rare) ; *g*, oocyste en situation sous-épithéliale (cas habituel).
2, 3. Oocystes d'*Isospora fragilis* vus dans les selles.
4. Sporocyste libéré par la rupture spontanée de l'enveloppe (aspect habituel dans les selles).
5. Sporocyste libre en vue polaire.

Les coupes microscopiques de l'intestin du reptile m'ont montré la présence d'oocystes toujours segmentés tout le long du grêle mais beaucoup plus abondants toutefois dans le segment antérieur. Ces

oocystes sont très rarement situés dans la partie superficielle de l'épithélium (fig. 1, *e*), moins rarement dans la partie profonde de celui-ci (fig. 1, *f*), mais, dans la très grande majorité des cas, ils reposent juste sous l'épithélium (fig. 1, *g*), au niveau de la basale épaissie, y formant une couche par endroits continue où ils s'allongent suivant leur grand axe. J'ai observé en outre, dans la partie antérieure seulement du grêle, des aspects correspondant à un cycle schizogonique : de jeunes schizontes (fig. 1, *a*) de 2 à 3 μ de diamètre, des schizontes plus âgés où déjà la division nucléaire est commencée et possédant de 4 à 8 noyaux, et enfin des amas de mérozoïtes ; ceux-ci peuvent être superficiels (fig. 1, *b*) ou profonds (fig. 1, *c*) ou même, et c'est le cas le plus fréquent, être situés sous l'épithélium, au niveau du chorion (fig. 1, *d*) ; le nombre des mérozoïtes est assez variable : faible (8 à 16) dans les schizogonies superficielles, il peut dépasser la soixantaine dans les schizogonies profondes. Je n'ai pas rencontré, malgré une recherche attentive, de gamétocytes ; aussi, quoique les sporocystes se soient bien montrés comme appartenant à une seule espèce et que d'autre part le sang n'ait pas présenté d'hémogrégarines (ce qui exclut une infection concomitante par une *Schellackia*), suis-je obligé de faire des réserves sur le rattachement de ces formes schizogoniques à notre *Isospora*. Il faut en effet tenir compte, pour peu probable qu'elle soit, de l'éventualité d'une infestation récente par une autre espèce coccidienne n'ayant pas encore atteint le stade du cycle sporogonique. Chez le même hôte existe en effet *Cyclospora viperæ* qui, bien qu'évoluant généralement dans la partie superficielle de la cellule épithéliale, est capable d'après M. Phisalix de se segmenter dans la profondeur de la muqueuse.

Les oocystes d'*Isospora fragilis* sont donc, pour la grande majorité, inclus au-dessous de l'épithélium où ils se segmentent et doivent attendre pour être libérés dans le milieu extérieur les hasards d'une effraction ou d'une exfoliation de la muqueuse (1). Pareille situation n'est pas exceptionnelle chez les *Isospora* et particulièrement parmi celles qui parasitent l'intestin des reptiles : c'est le cas d'*Isospora laverani* Hagenmüller, 1898, de *Cœlopeltis lacertina* ; c'est celui d'une *Isospora* de *Varanus griseus* rencontrée par Adler (in Wenyon), et celui d'*Isospora dirumpens* de *Bitis arietans* plus récemment décrit en détail et excellemment figuré par Hoare (1933) ; pour cette dernière espèce Hoare a vu les oocystes situés soit dans les cellules épithéliales, soit amassés dans la *lamina propria* et les follicules lymphatiques, la proportion de chaque localisation variant

(1) Dans notre cas c'est très probablement l'infestation amibienne qui avait été l'occasion libératrice.

suivant les individus parasités. Cela s'observe en outre ailleurs que chez les Reptiles, par exemple chez les Oiseaux avec *I. buteonis* Henry, 1932 des faucons et hiboux; enfin, en ce qui concerne les mammifères, on sait depuis longtemps que dans les infections chroniques du chien et du chat par *Isospora bigemina*, on trouve les oocystes segmentés dans le tissu sous-épithélial des villosités; la schizogonie n'en a été observée que par Wenyon et Sheather (1925) au cours des infections aiguës du chien; elle se fait dans les cellules épithéliales. De pareils faits s'observent également dans d'autres genres de Coccidies : outre *Cyclospora viperæ* à laquelle nous avons fait déjà allusion, on l'observe chez plusieurs *Eimeria* de poissons. Léger et Hollande ont décrit le cycle extrêmement curieux de l'une d'elles, *E. anguillæ* Léger et Holl., 1922, alors que le schizonte est extracellulaire; vivant simplement au contact du plateau de la cellule épithéliale, le macrogamète lui-même d'abord extracellulaire, s'enfonce après fécondation dans l'épithélium et c'est dans la profondeur de celui-ci que se segmente l'oocyste. Dans le cas d'*Isospora laverani*, où le macrogamète est intracellulaire mais superficiel une migration s'effectue également, d'après Hagenmuller vers la sous-muqueuse. Il est fort possible que le même phénomène se produise pour *Isospora fragilis*.

Un autre point intéressant de notre parasite, c'est la fragilité de son enveloppe oocystique. Mais cela non plus ne lui est pas particulier. D'une façon générale, alors que les *Eimeria* ont une enveloppe oocystique double et une enveloppe sporocystique simple, c'est l'inverse que l'on observe chez les *Isospora* (Cheissin). La paroi oocystique, simple, de ces dernières est souvent mince et par suite fragile. Cette particularité est très développée également chez *Isospora dirumpens* et j'ai pu l'observer aussi dans une *Isospora* de *Bufo viridis* dont je publierai ultérieurement la description.

Il est certain d'ailleurs que de toutes les *Isospora* dont nous possédons une connaissance suffisante des caractères morphologiques, c'est avec *I. dirumpens*, autre parasite d'Ophidien qu'*I. fragilis* présente les plus grandes similitudes. Mais la forte divergence de taille des deux espèces montre qu'elles sont nettement différentes.

Bibliographie

Cheissin (E.). — The Influence of external factors on the sporulation of the Oocysts of *Isospora felis* and *I. rivolta*. *Trans. of Pasteur Inst. Leningrad*, III, 1937, p. 124.

Hagenmuller (P.). — Sur une nouvelle Coccidie diplosporée (*Diplospora laverani* Hgm.), parasite d'un Ophidien. *C. R. Soc. de Biol.*, L, 1898, p. 309.

HENRY (D. P.). — *Isospora buteonis sp. nov.*, from the hawk and owl, and notes on *Isospora lacazii* (Labbé) in birds. *Univ. California Publ. in Zool.*, XXXVII, 1932, p. 291.
BOARE (C. A.). — Studies on some new ophidian and avian Coccidia from Uganda, with a Revision of the classification of the *Eimeriidea*. *Parasitology*, XXV, 1933, p. 359.
LAVIER (G.). — Sur une Coccidie atypique de *Vipera aspis*. *Ann. de Parasitol.*, XVII, 1939, p. 37.
LÉGER (L.). — Protozoaires parasites des vipères. *Bull. mens. Ass. Franç. Av. des Sc.*, 1904, nº 9, p. 268.
LÉGER (L.) et HOLLANDE (A. Ch.). — Coccidie de l'intestin de l'Anguille. *C. R. Ac. des Sc.*, CLXXV, 1922, p. 999.
PHISALIX (M.). — Coccidiose intestinale de la vipère aspic à *Cyclospora viperæ n. sp. Bull. Soc. Pathol. exot.*, XVI, 1923, p. 637.
PHISALIX (M.). — Note complémentaire sur *Cyclospora viperæ*, coccidie parasite de l'intestin de la vipère aspic. *Ibid.*, XVII, 1924, p. 559.
WENYON (C. M.). — *Protozoology*. Londres, 1926, II, p. 826.
WENYON (C. M.) et SHEATHER (L.). — *Isospora* infections of dogs. *Trans. R. Soc. of trop. Med. and Hyg.*, XIX, 1925, p. 10.

SÉANCE DU 12 FÉVRIER 1941

PRÉSIDENCE DE M. ROUBAUD, PRÉSIDENT

PRÉSENTATION

LA PREMIÈRE TRAVERSÉE DU LAC TCHAD, DU SUD AU NORD (1)

Le Président. — Mesdames, Messieurs, Mes chers Collègues, j'ai le plaisir de présenter à la Société de Pathologie Exotique le Comte DE CHASSELOUP-LAUBAT, auteur d'un raid récent à travers le Sahara et le Tchad, réalisé en compagnie de la Comtesse DE CHASSELOUP-LAUBAT, et dont il a accepté de venir nous entretenir ce soir.

(1) Exposé suivi d'une Projection cinématographique en couleurs, fait au grand Amphithéâtre de l'Institut Pasteur, à la séance du 12 février de la Société de Pathologie Exotique.

François de Chasseloup-Laubat, dont le nom seul évoque pour nous maints souvenirs historiques, maritimes et coloniaux, est un jeune explorateur qui compte déjà à son actif plusieurs campagnes de découvertes fructueuses dans les régions chaudes. C'est ainsi qu'au cours de plusieurs séjours d'études en Malaisie Centrale, en 1928 et en 1933-1934, il a pu réunir d'intéressants documents ethnographiques sur certaines populations aborigènes de la jungle, les Sakaïs. Cette documentation, déposée au Musée de l'Homme, lui a valu en 1935 d'être chargé par cet Etablissement d'une Mission pour l'exploration des sommets du Hoggar et du massif de la Tefedest, dans le Sahara central. L'expédition, dénommée « Expédition alpine française du Hoggar », fut couronnée d'un magnifique succès puisqu'elle permit à ses membres de découvrir sur des hauteurs dénudées, dans le ravin desséché de l'Oued Mertoutek, d'importants gisements archéologiques. Ce sont des peintures et des gravures rupestres en admirable état de conservation, qui posent sur les origines du peuplement de l'Afrique de captivants problèmes. M. de Chasseloup-Laubat a consacré à cet art rupestre du Hoggar, dont les types humains rappellent étrangement ceux de l'Epoque prédynastique en Egypte, un ouvrage remarquablement illustré, qui a été couronné par l'Académie Française en 1939. Il fait hommage de son livre à la Bibliothèque de notre Société.

Enfin, il va vous parler lui-même, dans un instant, de son dernier raid à travers le Sahara, suivi de la traversée du lac Tchad en vedette automobile. Je ne veux pas manquer de signaler, en terminant, que M. de Chasseloup-Laubat est déjà un familier de l'Institut Pasteur. Avant son départ pour le Tchad il a été soumis à la vaccination contre la Fièvre jaune, dans le laboratoire de notre Collègue G. J. Stefanopoulo, en raison des menaces d'infection qui sévissaient alors dans la région du Tchad. Il a doté nos collections de plusieurs intéressants spécimens de moustiques, des *Mansonia*, recueillis par lui sur le Lac, au cours de l'expédition dont il va vous présenter la relation. Je lui donne la parole.

M. de Chasseloup-Laubat. — Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs. C'est grâce à l'initiative du Dr G. Stefanopoulo qui nous honore, ma femme et moi, de son amitié, et à l'amabilité de votre Président, le Professeur Roubaud, qui vient de parler de moi en termes trop élogieux, que j'ai le très grand honneur de siéger ici aujourd'hui, à l'ombre de l'Immortel Pasteur et du grand Laveran, le fondateur de votre Société.

Tout à l'heure je vais vous commenter un petit film en couleurs, entièrement pris par ma femme dans des conditions souvent péni-

bles, et qui a pour sujet la première traversée du Lac Tchad du Sud au Nord.

Je voudrais pourtant, au risque de vous ennuyer un peu, tenter tout d'abord d'expliquer, pour ceux qui ne le savent pas déjà — car je n'oublie pas que bon nombre d'entre vous, Messieurs, sont des Africains — ce qu'est véritablement le Lac Tchad, le rôle vital qu'il remplit en Afrique tant au point de vue hydrographique qu'au point de vue humain et aussi le rôle de route transcontinentale qu'il semble appelé à jouer plus tard.

Regardez la carte de l'Afrique : vous constaterez qu'elle est en forme de cœur. Cherchez alors son centre géométrique : vous le trouverez aux environs du Lac Tchad — en forme de cœur lui aussi ! Cette constatation ne suffirait pas pour donner au Lac Tchad

Fig. 1.

le surnom de « Cœur de l'Afrique »... mais c'est qu'il joue aussi, au cœur de l'Afrique, un rôle de cœur, au sens physique du mot, et voici comment :

Il reçoit d'une part de tout un réseau fluvial, dont les veines principales sont la Komadougou et le Chari, les eaux lourdes des impuretés recueillies par les pluies ; mais il les rend purifiées au continent africain, non seulement par évaporation mais aussi par la terre elle-même — par capillarité — car le Lac Tchad, pour paradoxal que cela puisse paraître, est, semble-t-il, un point haut de l'ensemble du bassin Paléo-Tchadien. Il y a, en quelque sorte, un circuit fermé à l'intérieur de l'Afrique dont le cœur — et aussi le poumon — est le Lac Tchad.

Planche I

1. Les essais de la vedette « Explorateur René Estienne » sur le Chari à Fort-Lamy.
2. P. Lewden sur la vedette ancrée sur le Chari contre la rive Cameroun.
3. La Comtesse de Chasseloup-Laubat.
4. Le Comte de Chasseloup-Laubat avec le boy Mama et deux de nos guides Boudoumas.

PLANCHE II

5. Les eaux libres du Sud du Lac.
6. Ile de papyrus isolée, vers le milieu du Lac.
7. Le labyrinthe de papyrus et de roseaux du Nord du Lac.
8. Les papyrus, repaire des moustiques.

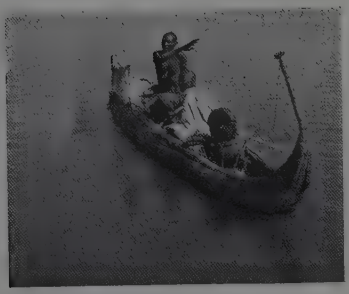


PLANCHE III

9, 10, 11, 12. Pêcheurs Boudoumas sur leurs « gondoles » faites de roseaux. Noter les lignes de fond qui sèchent et, à l'avant, la marmite qui sert à fumer le poisson qui servira d'appât (11).

Planche IV

13 et 14. Deux types Boudoumas. J. Roques verse à boire à notre guide en-chef.
15. Poissons du Lac.
16. Coucher de soleil vers le Nord du Lac.

Son aspect? certains se l'imaginent comme étant une vaste mer intérieure (comme la plupart des grands lacs d'ailleurs). Les autres, la majorité, se l'imaginent comme étant un immense marécage. La vérité, comme vous le verrez sur l'écran, est tout autre : Le Lac Tchad n'est ni une mer ni un marécage mais il tient de l'un et de l'autre à la fois : sa partie Sud présente une étendue considérable d'eaux libres de 2 à 3 m. de profondeur. Tout le reste n'est qu'un labyrinthe de papyrus et de roseaux, un labyrinthe qui rend la navigation tortueuse, dangereuse, et compliquée, mais un labyrinthe dont les chenaux et les détours sont malgré tout navigables après la saison des pluies, puisqu'à cette époque, tout du moins, les fonds sont, malgré tout, d'un ou deux mètres ! En tout cas cet ensemble lacustre, s'il est peu profond, se « rattrape » par sa superficie puisque celle-ci égale celle de la Belgique !

J'en arrive à la Découverte du Lac Tchad. Eh bien! ce qu'il y a de certain, c'est que malgré la Grèce et l'Antiquité, malgré la civilisation Arabe, malgré le Moyen Age surtout avec ses grands navigateurs et leurs admirables cartes, les Portulans, dont les chefs-d'œuvre furent exécutés par les juifs de Majorque, le Tchad, parce que région pauvre, reste le point le plus obscur de la connaissance africaine. C'est que les Africains d'alors n'étaient intéressés qu'aux régions productrices d'or comme la Gold Coast d'aujourd'hui.

Puis... il y a le coup de théâtre de la découverte de l'Amérique ! Dès lors les énergies — et les crédits ! — convergent vers le Nouveau Monde... et personne ne pense plus à l'Afrique — ou presque ! Il faut attendre la fin du XVIII^e^ siècle pour que le nom même de Tchad (dérivé de Zad, ou « Grande Eau », dans la langue du Bornou) soit connu du monde civilisé.

Car si la conquête du Nouveau Monde avait décentré de l'Afrique les appétits des Européens, en revanche la Déclaration de l'Indépendance de l'Amérique, en coupant court aux visées coloniales de l'Europe en Extrême-Occident, devait, après plus de deux siècles, recentrer les énergies sur la noire et mystérieuse Afrique.

Dès lors l'exploration rationnelle de l'Afrique commence et au cours du XIX^e^ siècle le Tchad se dégage lentement de la pénombre africaine.

Le premier homme blanc à voir le Lac Tchad fut en 1824, l'Anglais Denham. Trente ans plus tard l'Allemand Barth et son infortuné compagnon Overweg en entreprirent la première exploration scientifique. Après le grand Barth, qui était le contemporain du grand Livingstone et qui, pendant que ce dernier explorait l'Afrique Australe, explorait l'Afrique Septentrionale, toute une longue série d'explorateurs, Nachtigal, Rohlfs, Monteil, Foureau et Lamy

— pour ne citer que ceux-là — puis, au XX^e siècle, une cohorte d'officiers français admirables, dont les chefs de file furent les capitaines (aujourd'hui généraux) Tilho et Freydenberg et, plus près de nous encore, le Révérend Père de Belinay, de la Compagnie de Jésus, achevèrent pratiquement l'exploration du Bassin Tchadien.

En somme, les trois étapes de l'histoire de la connaissance du Tchad peuvent se résumer par ces trois noms : d'abord celui de l'Anglais Denham qui le découvrit, puis celui de l'Allemand Barth qui l'explora, et enfin celui du Français Frédéric de Belinay, nouveau Charles de Foucauld (qui, comme lui, fut soldat avant de devenir prêtre), et qui marque la fin de la dernière phase, celle de la fin de la conquête militaire du Tchad, par la France, et du début de sa conquête spirituelle...

Dixon Denham et Joseph Lister — Heinrich Barth et le docteur Koch — Frédéric de Belinay et notre grand Pasteur... voilà trois consonnances caractéristiques de trois grands peuples, mais aussi et surtout les noms de six chercheurs qui, parmi tant d'autres, consacrèrent leur vie à la meilleure connaissance des hommes et des choses, parce qu'ils ont tous pensé, comme vous Messieurs, que la Recherche et la Découverte (qu'elle soit biologique, ou géographique, ou tout autre) pourraient peut-être un jour, abolir les barrières qui divisent les peuples.

* * *

Je vous ai dit en quelques mots ce qu'est le Tchad et comment il fut découvert et exploré.

Je voudrais maintenant vous dire le but de cette première traversée du Lac du Sud au Nord, dont vous verrez bientôt sur l'écran les diverses péripéties.

La France peut s'enorgueillir de posséder la plus longue ligne régulière d'autobus qui existe au monde; c'est celle de la « Société Algérienne des Transports Tropicaux », longue de quelque 6.000 km. et qui relie Alger au Congo en passant par le Tchad. Cette ligne : c'est l'œuvre de Georges Estienne, de Jacques Roques et, plus récemment, de Pierre Escoffier. Grâce à eux, ce qui, il y a quelques années encore était une véritable expédition, est maintenant à la portée de n'importe qui : il suffit, en somme, pour aller à Tamanrasset, Fort-Lamy... ou Bangui de prendre son billet d'autobus à Alger, et d'arriver « à l'heure » à l'endroit du départ. Point n'est besoin d'emporter beaucoup de bagages : quelques lainages seulement, car ce qu'il y a de plus à craindre en Afrique c'est, comme dit mon père, « Le froid terrible des pays chauds ».

Mais rien n'est parfait du « premier coup »... et la ligne de la

S. A. T. T., pour merveilleuse qu'elle était déjà, possédait un point faible; ce point faible c'était le parcours Zinder-Fort-Lamy, celui qui traverse la région tchadienne, à la période de l'année qui suit immédiatement la saison des pluies, c'est-à-dire à la période la moins chaude, c'est-à-dire aussi celle que les touristes ou les permissionnaires choisissent de préférence.

Estienne, Roques et Escoffier firent une constatation à la fois simple et lumineuse : à cette époque de hautes eaux, lorsque les rivières qui alimentent le Tchad débordent sur des étendues considérables et rendent, sinon impossible, du moins très difficile, toute circulation circum-tchadienne, le Lac lui-même est navigable. Et ils décidèrent de transformer le Lac, de région qu'il fallait éviter, en région qu'il faudrait emprunter, à certaines époques de l'année. Pour réaliser ce projet, ils achetèrent une vedette automobile de 9 m. 80 de long et pesant 5 tonnes. Au début de 1938 ils la transportèrent par camion, à travers le Sahara, d'Alger au Tchad, la lancèrent à Bosso sur la rive Nord-Ouest du Lac et l'amenèrent par ses propres moyens jusqu'à Fort-Lamy, réalisant ainsi la première traversée presque complète du Nord au Sud.

Restait à faire la première traversée du Sud au Nord, de Fort-Lamy à N'Guigmi, c'est-à-dire la traversée du Lac Tchad dans sa plus grande largeur.

C'est à cette « première » que nous eûmes la chance, ma femme et moi, de participer, en décembre 1938, en compagnie de Jacques Roques (un des trois fondateurs de la S. A. T. T., dont je vous parlais tout à l'heure), de mon vieil ami Pierre Lewden (l'ancien grand champion d'athlétisme, qui est malheureusement, à l'heure actuelle, prisonnier en Allemagne), du mécanicien Kraen et de 4 indigènes, en tout : 9 à bord.

Cette première traversée fut, on le devine, hérissée de difficultés, et même parfois de dangers (dangers ou difficultés qui ne peuvent être rendus sur un petit film d'amateurs comme celui que vous allez voir).

On ne se promène pas impunément sur une étendue grande comme la Belgique — et non balisée — d'eau, de papyrus et de roseaux, et cela, contre toute attente d'ailleurs, pendant 5 jours et 5 nuits, empilés à 9 sur 9 m. 80 de longueur et sur moins de 2 mètres de largeur! J'ai dit contre toute attente car nous ne comptions évidemment pas, avant le départ, que nous serions perdus pendant plus de 2 jours et 2 nuits dans le labyrinthe du Lac, ce qui d'ailleurs nous força de nous rationner sérieusement.

Vous vous demandez, sans doute, pourquoi se rationner sur un Lac extrêmement poissonneux... Parce que, chargés comme nous

l'étions de fûts d'essence dont l'évaporation, sous un soleil de plomb, était considérable, il nous était impossible d'allumer une allumette ! Donc impossibilité de manger autre chose que nos conserves, ou de faire bouillir l'eau boueuse du Lac (que nous nous contentions de filtrer à longueur de journée)...

Impossibilité aussi de fumer (ce qui m'ennuyait beaucoup), et fumer n'est pourtant pas, dans cette région un vice, mais une nécessité, lorsque, le soir, on est attaqué par des myriades de moustiques ! Nous nous sommes donc consolés, le soir venu, — en nous faisant copieusement dévorer d'ailleurs — de chasser le moustique, cette horrible bestiole si chère au professeur Roubaud et à son distingué collaborateur M. Marc Treillard. Avant notre départ, en effet, le docteur Stefanopoulo nous avait demandé d'essayer de ramener des spécimens de moustiques du centre du Lac, car l'Institut Pasteur n'en possédait pas encore.

Je dois ajouter que Roques, Escoffier, Lewden, ma femme et moi étions parmi les premiers cobayes du docteur Stefanopoulo pour un nouveau vaccin contre la fièvre jaune.

Vous serez peut-être intéressés, Mesdames et Messieurs, de savoir comment l'on chasse le moustique...

Chaque chasseur expose à nu une partie de son anatomie... et attend (oh ! pas longtemps) que le gibier s'y pose... De la main droite il abat son arme (une éprouvette contenant un tampon d'ouate imbibé d'éther) sur la partie attaquée et n'a plus qu'à attendre quelques secondes pour que sa victime s'évanouisse..., il la verse alors dans un tube à essai tenu dans la main gauche, et recommence l'opération jusqu'à ce que sa patience soit à bout.

Moins de 10 jours après, ces moustiques volaient de nouveau, mais en avion cette fois... vers l'Institut Pasteur ! Nous devions apprendre plus tard que la chasse avait été fructueuse, puisque nous avions eu la chance de capturer plusieurs moustiques de l'espèce *Mansonia africana* qui, après nous avoir torturés, ont fait le bonheur du professeur Roubaud et de ses collaborateurs de l'Institut Pasteur.

Quoi qu'il en soit le but du voyage — démontrer la navigabilité totale du Lac Tchad à l'époque des hautes eaux — fut atteint.

Et maintenant il ne nous reste plus qu'à espérer que, dans un avenir que nous souhaitons tous prochain, lorsque les énergies pourront redevenir constructives, le Lac Tchad devienne un chemin de passage régulier, économique et sûr : alors, il aura conquis un droit de plus au titre de « cœur de l'Afrique ».

*
* *

Cet exposé est suivi de la présentation d'un très beau film cinématographique en couleurs relatif à l'expédition du Comte et de la Comtesse DE CHASSELOUP-LAUBAT, *à travers le Sahara et le Tchad, et à la traversée du Lac, effectuée en vedette automobile, de Fort-Lamy à N'Guigmi, dans le sens de sa plus grande largeur.*

LE TRAITEMENT DE L'INFECTION PESTEUSE PAR LES CORPS SULFAMIDÉS. PESTE EXPÉRIMENTALE ET PESTE HUMAINE

Par G. GIRARD

Dans une note préliminaire (ce *Bull.*, mars 1939, p. 480) nous avons, avec M. GIRARD, rapporté les résultats de nos premiers essais de traitement de la peste expérimentale par les sulfamidés et confirmé la valeur du 693 M et B relatée quelques mois plus tôt par E. SCHUTZE à Londres (1) et P. DURAND à Tunis (2) dans des publications que notre éloignement de la métropole ne nous permettait pas encore de connaître. Nous laissions prévoir alors de nouvelles recherches. Elles ont été effectuées au cours de l'année 1939, mais les circonstances en ont jusqu'à présent retardé l'exposé si ce n'est dans le rapport sur l'activité de l'Institut Pasteur de Tananarive. Quelques faits nouveaux ont été enregistrés depuis la rédaction de ce rapport. Le présent mémoire constitue une mise au point de la question à la date de notre départ de Tananarive en février 1940 ; elle s'inspire de nos travaux au laboratoire et de leurs applications au traitement de la peste humaine par nos collègues de Madagascar qui se sont tenus en étroite liaison avec nous : les docteurs F. ESTRADE, WEISGERBER et MOREAU.

1° Dans la peste expérimentale.

C'est le cobaye que nous avons estimé être l'animal de choix pour l'étude de médicaments essentiellement antibactériens ; mais nous n'avons pas négligé complètement le rat et la souris qui nous ont permis de faire certaines constatations d'ordre pratique. Rappelons que E. SCHUTZE et P. DURAND ont limité leurs essais thérapeutiques au rat et à la souris.

(1) *The Lancet*, n° 6023, 4 février 1939, p. 266-268.
(2) *Ann. I. P. Tunis*, mars 1939, p. 96 ; *Bull. Path. Exot.*, mars 1939, p. 267.

Si nous avons préféré le cobaye, c'est pour les mobiles suivants qui nous ont été dictés par une longue expérience :

1° Les réactions du cobaye diffèrent souvent et notablement de celles présentées par la souris et le rat car ceux-ci sont très sensibles à l'endotoxine pesteuse contrairement au cobaye. Si l'on soumet à une épreuve tant soit peu sévère des rats ou des souris (1) il est difficile à l'autopsie de faire la part de l'infection et celle de l'intoxication. Les bacilles pesteux isolés à Madagascar sont toujours de haute virulence, leur pouvoir toxique est variable : tantôt l'animal, victime d'une intoxication aiguë, ne montrera dans ses organes que peu de germes; il faudra parfois un passage par cobaye avec un broyat de sa rate pour être en mesure de confirmer la présence dans cet organe de bacilles virulents ; tantôt la rate et le foie seront remplis de bacilles. Enfin la fréquence des infections de sortie à *Typhi murium* rend souvent la discrimination difficile avec le b. pesteux qui, chez la souris, a tendance à prendre la forme bacillaire plutôt que cocco-bacillaire.

2° Le cobaye a sur les muridés l'avantage d'offrir toute une gamme de lésions selon la virulence, le mode d'infection, la réaction de l'animal à tel ou tel traitement. Entre la peste suraiguë véritable septicémie hémorragique où le bacille fourmille dans la rate qui n'a eu qu'à peine le temps de réagir par une légère hypertrophie, et la peste chronique où les germes sont rares tandis que les lésions ganglionnaires, spléniques, hépatiques et pulmonaires sont considérables, on passe par les formes aiguës ou subaiguës, la durée de la maladie pouvant varier de 3 jours à 4 semaines.

L'infection sur la peau rasée et excoriée réalise les conditions les plus favorables à l'observation de cette variété de lésions qui conditionnent l'évolution de la peste expérimentale du cobaye. En outre, le degré de réaction locale (bubon et charbon) représente un élément complémentaire d'appréciation. Au surplus, le cobaye est tout aussi sensible à la peste naturelle que le rat, et nous en avons eu la preuve à plusieurs reprises à Madagascar dans des élevages.

Enfin, la possibilité de provoquer à coup sûr chez le cobaye une pneumonie pesteuse du type primitif par l'injection intratrachéale d'une trace de bacilles très virulents, comme nous l'avons montré avec J. Bablet, élargissait le champ de nos investigations.

En dehors d'une expérience réalisée avec une culture en bouillon inoculée sous la peau, tous nos cobayes ont été infectés sur la peau rasée et excoriée avec une émulsion de rate de cobaye mort de *peste aiguë*, matériel aisément renouvelable et dont notre laboratoire

(1) Souris et rats blancs d'élevage, seuls utilisés à Tananarive à cause du danger que présenterait, en pays d'endémie pesteuse, la manipulation de rats et souris domestiques, toujours infestés de *Xenopsylla cheopis*.

était abondamment pourvu en raison des nombreuses identifications de bacilles pesteux dont nous avions la charge sur les malades et les cadavres suspects.

Cette technique à laquelle nous sommes resté fidèle pour nos épreuves de virulence n'offre peut-être pas la précision de celle préconisée par la majorité des auteurs qui parlent couramment de 10, 100, 1.000, etc. doses mortelles en partant de cultures en bouillon savamment diluées ; mais nous avons remarqué de tout temps, avec J. Robic, qu'il n'y avait pas toujours relation directe entre la dose virulente et l'évolution de la maladie expérimentale ; en réduisant jusqu'à l'unité la dose léthale, il arrive que dans un lot de témoins certains restent indemnes, ce qui réduit considérablement la portée de l'expérience.

Ce que nous sommes fondé à affirmer, c'est qu'avec notre méthode (employée aussi par L. Otten à Java), jamais un animal témoin n'a résisté ; toujours il a succombé de peste aiguë ou suraiguë.

Cependant nous avons tenu à savoir à combien de doses mortelles correspondait approximativement l'épreuve à laquelle étaient soumis nos animaux.

A cet effet, ayant prélevé la moitié d'une rate de cobaye mort de peste aiguë, nous l'avons broyée *avec du sable* et additionnée de 5 cm³ d'eau salée ; au départ de cette émulsion mère, nous avons préparé une série de dilutions décimales allant jusqu'au dix millionnième. Une boulette de coton hydrophile était imbibée de 20 gouttes de chacune de ces émulsions et servait à frictionner une surface de peau rasée et excoriée de 4 cm² au niveau du flanc (1 cobaye par émulsion).

En même temps, des souris étaient éprouvées avec ce matériel suivant un procédé couramment employé par M. Dujardin-Beaumetz : introduction sous la peau de la cuisse d'une aiguille trempée dans l'émulsion et « essuyage » par quelques mouvements de rotation à l'intérieur du trajet cutané.

Les résultats de ces essais sont consignés dans le tableau suivant :

Taux de l'émulsion	Cobayes Délai de survie (en jours)	Forme de peste	Souris Délai de survie (en jours)
0 (émuls. mère)	3	suraiguë	2
1/10	6	aiguë	3
1/100	6	aiguë	3
1/1.000	8	subaiguë	3,5
1/10.000	4	aiguë	4
1/100.000	8	subaiguë	5
1/1.000.000	6	aiguë	4
1/10.000.000	5	aiguë	4 (1)

(1) Peste confirmée par passage de la rate au cobaye.

Nous n'avons pas jugé utile de recommencer l'expérience avec de plus faibles dilutions. Sans prétendre que nos animaux reçoivent toujours 10 millions au moins de doses mortelles, puisque c'est avec une émulsion concentrée que nous opérons, nous renouvelons ce que nous avons maintes fois écrit : nos épreuves de virulence sont extrêmement sévères, qu'il s'agisse du contrôle de la valeur de notre vaccin ou de notre sérum, ou de nos essais de traitement par les sulfamidés ; elles dépassent de loin la rigueur d'une infection naturelle.

Jusqu'à présent, seul le sérum a fait ses preuves dans le traitement de la peste à Madagascar ; encore son efficacité est-elle limitée à la peste bubonique. Le sérum préparé à Tananarive sur l'initiative de J. Robic avec des souches vivantes de virulence affaiblie a donné une moyenne de 65 o/o de guérisons chez les malades traités en temps opportun.

Aussi avons-nous entrepris nos essais de chimiothérapie en les comparant, toutes conditions égales dans l'expérimentation, à la sérothérapie.

Sous peine de dépasser les limites qui nous sont imposées il nous est impossible de détailler le protocole de nos expériences. Nous en donnons les conclusions avec tous commentaires utiles.

Cobayes. — 1° Le p. aminophénylsulfamide-a-pyridine, 693 M. et B. (Dagenan) est de beaucoup le plus efficace et le moins toxique parmi les corps sulfamidés que nous avons étudiés.

Après lui, vient le 1.162 F. (septoplix, bactéramide) qui donnent encore des résultats intéressants.

Le 46 R. P. (septazine) associé au 40 R. P. (soluseptazine), le 1.399 F. (rodilone), le rubiazol, sont sans effet quand ils sont employés aux mêmes doses que les précédents ; ils sont incontestablement plus toxiques. Des cobayes traités avec les 4 derniers produits ont succombé parfois avant les témoins ; leur foie présentait de vastes plages de dégénérescence que nous ne voyons jamais dans la peste aiguë ou chronique.

2° Seul le 693 parvient à guérir des animaux (1 sur 2) dont le traitement n'est commencé que 48 heures après l'infection. Quant à ceux qui sont traités après 24 heures ils guérissent régulièrement à condition de poursuivre l'administration du médicament au moins 15 jours. Avec le 1.162 F. on n'arrive, dans ces conditions, qu'à prolonger de quelques jours, sur celle des témoins, la survie des cobayes. Il en est même pour le sérum injecté chaque jour à la dose de 3 cm³.

3° L'association sérum + 693 ne nous a pas semblé supérieure au 693 seul. Il n'a pas été fait d'expérience où le sérum fût associé au 1.162 F.

4° Quand le traitement est commencé aussitôt après l'épreuve infectante, le sérum parvient généralement à éviter la mort des animaux, mais il n'empêche pas l'apparition d'une volumineuse adénite satellite du territoire inoculé, lésion qui suppure longtemps. Avec le 693, la réaction locale, beaucoup plus discrète, se résorbe rapidement.

5° Le 693 a préservé 3 cobayes sur 6 de la pneumonie consécutive à l'introduction de bacilles virulents dans la trachée, pneumonie du type primitif qui provoque la mort des témoins entre 60 et 72 heures. Le sérum n'est jamais arrivé qu'à prolonger cette évolution, et encore pas toujours.

6° Le 693 sous sa forme injectable (soludagenan) n'offre pas d'avantage sur le produit donné *per os* que les cobayes absorbent très aisément à la pipette, après émulsion dans de l'eau de Vichy ; il a l'inconvénient de produire de grosses lésions compliquées de sphacèle s'il est injecté à la cuisse, par suite du volume réduit de la masse musculaire et du passage du liquide dans le tissu cellulaire.

7° Le traitement par le 693 doit être prolongé au delà de la guérison apparente qui se manifeste d'ordinaire vers le 6e jour. Le médicament doit être donné pendant un minimum de 15 jours sans quoi on s'expose à voir une rechute mortelle survenir dans les deux semaines qui ont suivi la fin du traitement ; l'animal meurt alors de peste pulmonaire secondaire, terminaison commune chez le cobaye qui a reçu un traitement insuffisant, qu'il s'agisse de sérum ou de produit chimique. Cette forme clinique est également courante chez les cobayes qui sont éprouvés lorsque leur immunité vaccinale a fléchi, comme Batzaroff l'avait remarqué il y a 40 ans.

8° Le bacille pesteux persiste dans l'organisme des animaux traités (adénite ou poumon, selon le mode d'infection) pendant plusieurs jours, malgré l'absence de symptôme morbide. Leur culture donne parfois au premier passage des formes anormales, massuées, mal colorées, à côté de formes typiques ; seules celles-ci subsistent dans les repiquages ultérieurs et leur virulence n'a subi aucune modification.

9° La dose curative minimum de 693 pour des cobayes de 300 à 400 g. a été estimée à 12 cg. par jour. Avec 5 cg. la mort n'est que retardée de quelques jours.

Avec le 1.162 F. la dose *pro die* de 50 cg. a donné des résultats sensiblement équivalents à 5 cg. de 693.

La supériorité du 693 apparaît donc incontestablement.

10° Les animaux guéris par le 693 ont acquis un certain degré d'immunité qui leur permet de supporter sans grand dommage (*mais pas constamment*) une nouvelle infection 6 à 8 semaines après la première. Toutefois cette immunité est moins solide que

celle qu'engendre notre vaccin E. V. ou toute autre souche affaiblie capable de ne déterminer qu'une lésion locale, spontanément curable. En effet les cobayes guéris par le 693 ont tous fait une adénite très apparente lors de la seconde infection non traitée, adénite qui est à peine marquée chez des cobayes vaccinés deux mois avant l'épreuve virulente. Cette constatation fait présumer que le 693, par son action antibactérienne, modifie les propriétés antigènes du bacille pesteux.

11° Des cobayes non infectés ont été capables d'ingérer 2 g. de 693 par jour pendant 5 jours de suite sans accuser de symptôme d'intolérance ou d'intoxication.

Le 1.162 F. aux mêmes doses (septoplix) a provoqué la mort des animaux qui ont au préalable présenté une vive agitation, des convulsions et de la dyspnée.

Rats et souris

Souris. — Le 693 seul a été employé après l'infection. Les bons résultats de E. Schutze et P. Durand ont été confirmés. Les doses ingérées ont été d'environ 6 cg. par jour et par souris autant qu'on peut en juger d'après la quantité d'aliment absorbé. Le 693 doit en effet être incorporé à la ration car les souris ne l'acceptent pas volontiers à la pipette.

Le sérum injecté à la dose de 0,3 cm^3 pendant 3 jours a donné d'aussi bons résultats que le 693. Le médicament a été ingéré pendant 15 jours.

Rats. — Sur les rats blancs, le sérum s'est montré moins actif que le 693; *mais une expérience effectuée avec le 1.162 F. (septoplix) a donné des résultats comparables à ceux fournis par le 693.* On a vu que chez le cobaye, le 1.162 F. s'était montré très inférieur au 693. Chez les rats qui ont succombé malgré le traitement sulfamidé (693 et 1.162 F. 50 o/o de part et d'autre) trois à cinq jours après les témoins, il n'a pas été possible de déceler de bacilles virulents dans leurs organes passés sur cobaye. La mort semble due à l'intoxication provoquée par la sévérité de l'épreuve. P. Durand dans ses communications fait seulement état de l'action stérilisante du 693 sur quelques souris qui sont mortes sans que la culture et l'inoculation lui aient permis d'isoler de bacilles pesteux.

Endotoxine et 693

Une endotoxine préparée selon la méthode générale de Gory et Grasset (congélation et décongélation successives de suspensions

microbiennes dans l'eau distillée, filtration sur bougie L_3) tuant 6 souris témoins entre 40 et 60 heures à la dose de 1/10e de centimètre cube a tué dans les mêmes délais 6 souris qui avaient ingéré 8 cg. de 693 par jour.

2° Dans la peste humaine.

Peste bubonique. — Seuls ont été utilisés le 693 M. et B. et le 1.162 F., le premier à Tananarive en raison de sa supériorité dans l'expérimentation, le second dans d'autres circonscriptions qui n'avaient que ce produit à leur disposition.

693 M. et B. — Nous avons estimé, avec F. Estrade, que le sérum devait, au moins provisoirement, rester associé au traitement chimique puisqu'il comptait à son actif une moyenne de 65 o/o de guérisons. Toutefois, les doses en ont été très réduites et généralement limitées aux deux premiers jours de l'hospitalisation.

19 cas ont été traités *chez des adultes* avec 15 guérisons.

Les constatations suivantes ont été faites :

1° Les chutes de température, la disparition du bacille pesteux dans les bubons, sont dans l'ensemble plus précoces qu'avec l'unique sérothérapie.

2° La gravité de la peste autorise l'administration de 6, 8 et même 10 g. de 693 par jour chez l'adulte. Aucun signe d'intoxication n'a été noté. Ces hautes doses ne seront naturellement données que dans les formes sévères et seront réduites dès qu'un début d'amélioration se manifestera.

3° Le soludagenan en injection *strictement intramusculaire* a été très bien supporté sans entraîner de lésion locale ; il a dans plusieurs circonstances été donné aux doses de 2 à 3 ampoules par jour en même temps que le 693 par ingestion.

4° Le traitement doit être poursuivi pendant une dizaine de jours après cessation de la fièvre, à la dose quotidienne de 1 à 2 g. Il sera repris normalement à la moindre élévation de température annonçant une rechute éventuelle, et son action sera aussi efficace qu'au début.

5° Chez les malades décédés malgré le traitement, nous sommes toujours parvenu à isoler un bacille pesteux virulent après la mort par le procédé habituel des ponctions d'organes. Comme chez le cobaye, un assez grand nombre de germes étaient profondément modifiés dans leur morphologie, notamment dans les bubons.

6° Chez les enfants de moins de 10 ans qui font fréquemment des formes buboniques graves *avec septicémie précoce*, le 693 n'a donné qu'une guérison sur 4 cas traités, malgré une sérothérapie

massive associée. On a envisagé une intoxication possible par le médicament, venant compliquer une situation déjà très sérieuse. Cette hypothèse ne paraît pas fondée : en effet, dans les mois qui suivaient, plusieurs enfants dont deux de moins de 2 mois étaient atteints de syndromes méningés ; ils étaient traités par des doses de 693 aussi élevées que celles de nos petits pesteux et guérissaient sans incident ni séquelle.

L'échec des sulfamidés dans les septicémies a été signalé par divers auteurs, en particulier par Jaubert et Motz (*Pr. Méd.*, 13 sept. 1939). Nous devons convenir que chez nos petits malades, le 693 a été impuissant à enrayer la septicémie au même titre que le sérum.

1.162 F. — Avec le 1.162 F. le docteur Weisgerber a soigné à Antsirabe 11 malades et obtenu 9 guérisons. A souligner que dans cet effectif se trouvaient 5 enfants de moins de 10 ans dont un seul est mort (1).

Il n'a été fait de sérum en aucun cas. La quantité totale de sulfamide par malade a été plutôt faible : de 9 à 25 g. par suite de disponibilités très réduites.

Bien que nous ayons toujours à l'Institut Pasteur confirmé sans discussion le diagnostic de peste chez les malades du docteur Weisgerber, il semble qu'il ait eu à traiter une série de cas relativement bénins à l'exclusion de formes très graves d'emblée comme il s'en présentait à la même époque à Tananarive. Notre impression est fondée sur le vu des fiches cliniques que notre collègue nous a adressées quelques jours avant que nous quittions la colonie.

Au surplus, les observations ont été cessées après quelques jours d'apyrexie ; nous aimerions savoir si des rechutes ne sont pas survenues. Nous nous efforcerons quand les circonstances le permettront de compléter notre documentation à cet égard.

A Fianarantsoa, le docteur Moreau (2) a traité 2 cas de moyenne gravité par le 1.162 F. associé au sérum : chez l'un 15 g., chez l'autre 19 g. de sulfamide ; 250 cm³ de sérum chez chacun d'eux.

Enfin, à Majunga, un cas fut traité et guéri par le 1.162 F. sans sérum par le docteur Mondain.

Si l'on établit le bilan des pestes buboniques traitées à Madagascar jusqu'au 1er février 1940 par le 693 et le 1.162 F. associés ou non au sérum, on arrive à un total de 37 avec 9 décès, soit 76 0/0 de guérisons. La médication chimique a donc amélioré les statisti-

(1) Respectivement âgés de : 2, 5, 8, 10, 5 ans. Les 4 traités à Tananarive avaient : 5 1/2, 4, 4, 5 ans.

(2) *Bull. Path. Exot.*, 10 avril 1939, p. 289.

ques de mortalité des cas traités, mortalité que le sérum de fabrication locale avait abaissée autour de 65 o/o.

Une expérience plus longue s'impose pour savoir dans quelle mesure la sérothérapie pourra être réduite ou supprimée dans le traitement de la peste bubonique. Quant à l'évolution même des bubons dont la terminaison se fait par résorption ou suppuration, nous n'avons noté aucune différence, quelle que soit la modalité du traitement appliqué, entre la chimiothérapie et la sérothérapie.

Peste pulmonaire. — Echec complet avec le 693 dans 8 cas traités après atteinte pulmonaire franche. F. Estrade est arrivé à administrer 31 g. de Dagenan à un malade sans retarder l'évolution inexorable qui n'a pas dépassé deux jours. Sous réserve de l'emploi du 1.162 F., la pneumonie pesteuse primitive classique, à début brusque et expectoration de bacilles pesteux à l'état pur dans les premières heures de la maladie, reste au-dessus de toute ressource thérapeutique.

L'espoir qui était né après les résultats obtenus dans la pneumonie pesteuse expérimentale du cobaye a donc été déçu. Il est vrai que chez l'animal on intervient en quelque sorte à titre préventif, aussitôt après l'inoculation dans la trachée, tandis que chez l'homme, lorsque la maladie est reconnue, elle n'est que l'aboutissant d'un processus qui évolue silencieusement depuis plusieurs jours lesquels constituent la période d'incubation sur laquelle nous sommes si mal renseigné. Pour établir une comparaison logique entre le traitement chez l'homme et chez le cobaye, il ne faudrait intervenir chez ce dernier qu'au moment où survient la dyspnée, indice de l'atteinte du poumon, symptôme qui existait chez les malades de F. Estrade quand les premiers soins leur furent donnés. Or, chez le cobaye, la dyspnée ne précède la mort que d'environ 24 heures. L'expérience n'a pas été faite encore.

Mais à défaut de succès dans la maladie déclarée, les sulfamides nous procurent peut-être dans la prophylaxie de la peste pulmonaire primitive une arme nouvelle, à la fois plus efficace et plus maniable que le sérum.

Les faits que nous rapportons et dont l'un est particulièrement instructif méritent de retenir l'attention.

La fièvre est le symptôme initial et constant auquel on a toujours attaché une extrême importance chez les contacts de pesteux soumis à l'observation dans les lazarets à Madagascar. Hormis les cas foudroyants où le drame se déroule en moins de 24 heures, elle précède d'une demi-journée, parfois d'un jour, les symptômes locaux, surtout s'il s'agit d'une contamination de premier passage. Aussi la règle a-t-elle été édictée dans les lazarets de prendre

trois fois par jour la température des contacts et d'isoler aussitôt « dans l'isolement » ceux chez qui le thermomètre accuse plus de 37°5. F. Estrade a constaté qu'au lazaret de Tananarive, 8 fois sur 10 la prévision se réalise ; une affection autre que la peste, notamment le paludisme, est rarement en cause dans cet épisode fébrile apparaissant au cours des premiers jours de la surveillance sanitaire des contacts de pesteux pulmonaires ou septicémiques.

Chez trois d'entre eux auxquels fut donné du Dagenan dès le début de la poussée thermique (2 g. trois jours consécutifs) rien d'anormal ne survint, la température était tombée en 24 heures. Etaient-ils vraiment menacés de pneumonie pesteuse ? F. Estrade en est convaincu ; pour notre part, notre avis est plus réservé puisque, en l'absence de manifestation broncho-pulmonaire et d'expectoration, le bacille pesteux ne fut recherché que chez un seul, d'ailleurs en vain.

Mais ces faits n'en prennent pas moins un certain intérêt si on les interprète à la faveur de l'observation qui suit :

Dans la salive d'une femme malgache dont le mari était mort 3 jours auparavant de peste pulmonaire typique, avec abondante expectoration, nous avons mis en évidence par l'inoculation au cobaye un bacille pesteux très virulent. Cette femme isolée au lazaret avait présenté la veille une température de 38°3 sans autre manifestation pathologique. Aussitôt mise au traitement (4 g. de 693 dont 2 de soludagenan) sa température était tombée à 36°5 le lendemain matin. C'est alors que nous rendant auprès d'elle, nous lui demandions de cracher en notre présence ; sa salive, d'aspect absolument normal et dont les frottis ne montraient après coloration qu'une flore des plus banales, tuait de peste aiguë en 4 jours un cobaye inoculé sur peau rasée.

Nous devions retrouver à trois reprises, au cours du mois suivant, deux fois dans sa salive, une fois dans son mucus pharyngé, un bacille pesteux chez cette femme qui, observée rigoureusement par nous-même pendant deux mois, ne présenta jamais le plus léger signe de maladie. Mais la virulence de ce bacille avait considérablement baissé au point que le dernier isolement ne put être fait que par inoculation intrapéritonéale à la souris. Cette femme ingéra au total 11 g. de Dagenan pendant les 8 premiers jours de la période de surveillance après quoi le traitement fut définitivement suspendu.

L'intérêt de cette observation dépasse de loin le cadre des essais de prophylaxie de la peste pulmonaire par les sulfamidés dans lequel nous devions nécessairement la situer ; nous nous réservons de la développer plus tard. Mais du point de vue qui nous préoccupe ici, nous en retiendrons l'action du 693 qui, donné à titre préventif à une femme *indiscutablement contaminée* par un bacille

pesteux de haute virulence isolé de sa salive, a vraisemblablement concouru à lui éviter de succomber à une atteinte de peste pulmonaire dont elle semblait immédiatement menacée.

De nouvelles observations ont dû être faites en 1940, mais les circonstances ne nous ont pas encore permis de les connaître. Notre collaborateur et ami J. Robic qui nous a remplacé à notre départ n'aura pas manqué de poursuivre ces recherches dont l'intérêt ne saurait échapper.

Résumé et Conclusion

Si les corps sulfamidés n'ont pas réalisé de miracle jusqu'à présent dans le traitement de la peste humaine puisque celui que nous considérions comme le plus actif (le 693) s'est montré sans effet dans la pneumonie pesteuse déclarée, ils n'en constituent pas moins dans la peste bubonique une acquisition thérapeutique de premier ordre qui peut être avec avantage comparée au sérum.

Donnés pendant la période d'incubation de la peste pulmonaire, ils sont peut-être capables de prévenir l'éclosion de la maladie et il est désormais indiqué d'en faire bénéficier tous ceux qui sont susceptibles d'avoir été contaminés. Des examens systématiques de salive et de mucus pharyngé où le bacille pesteux sera recherché *par inoculation* dès le premier jour de la mise en surveillance des suspects seront nécessaires pour interpréter avec toute la précision désirable l'utilité de cette chimio-prophylaxie.

Une notion pratique dérive des recherches expérimentales effectuées à Madagascar : tel produit, comme le 693, qui a fait la preuve de sa supériorité chez le cobaye ne s'est pas montré, semble-t-il, plus efficace chez l'homme que le 1.162 F. Il n'est pas impossible qu'il doive lui céder le pas. Or, déjà sur le rat, l'action de l'un et de l'autre était sensiblement équivalente. Dans les pneumococcies et méningococcies expérimentales, les auteurs américains ont souligné l'efficacité nettement supérieure du 693 sur le 1.162 ; cependant, en pathologie humaine et spécialement dans les méningites à pneumocoques où les guérisons atteignent à peine le chiffre de 10 0/0, celles-ci sont aussi bien obtenues avec le 1.162 qu'avec le 693. La diffusibilité plus rapide du 1.162 F. est peut-être une indication de l'avantage de son emploi au début du traitement des pesteux, le 693 lui serait ensuite associé ou substitué (1).

Quant au sérum antipesteux, l'avenir dira s'il doit être maintenu. Il ne saurait être question de l'abandonner actuellement.

(1) Renseignements fournis par M. Nitti à qui nous adressons nos vifs remerciements.

Puisque nous disposons désormais d'une médication antibactérienne d'une valeur incontestable, les recherches auront intérêt à s'orienter vers la préparation d'un sérum de haut pouvoir antitoxique dont l'association au traitement sulfamidé permettra peut-être d'améliorer encore les statistiques de mortalité de la peste humaine dont les formes pulmonaires et septicémiques restent toujours pratiquement incurables.

MANIFESTATIONS NEUROTROPES D'UNE SOUCHE DE *TRYPANOSOMA GAMBIENSE* CHEZ LA SOURIS

Par E. ROUBAUD et A. PROVOST

Bien que H. G. Plimmer (1), dès 1905, ait signalé chez les rats inoculés avec le trypanosome de la Maladie du Sommeil des infections caractérisées par la paralysie du train postérieur, et dans laquelle les trypanosomes n'étaient décelables que dans la moelle épinière écrasée, il n'a été jusqu'ici accordé que peu d'attention aux manifestations neurotropes du *Tr. gambiense* chez les petits rongeurs de laboratoire. On considère généralement que les infections, chez ces animaux, sont des infections sanguines, plus ou moins régulières selon la virulence de la souche employée. Il nous a paru intéressant, à ce sujet, de publier les observations ci-après. Elles concernent un virus isolé de l'homme au Cameroun par M. Jonchère et qui est entretenu au laboratoire sur cobayes et sur souris, depuis le 22 décembre 1934.

Ce virus, à sa septième année d'expérimentation en Europe, n'a encore acquis aucune fixité pour les animaux sur lesquels il est conservé. Les infections produites sont caractérisées par une très grande irrégularité. Nous avons déjà signalé (2) l'un des effets de ces infections qui se traduisent, chez les très jeunes souris inoculées, par des arrêts de croissance caractérisés. Chez les souris déjà âgées de quelques mois, ces arrêts de croissance n'ont pas été observés. En revanche nous avons vu survenir de temps à autre des paralysies plus ou moins prononcées du train postérieur chez des souris ne présentant que très rarement des parasites visibles dans la circulation. Les observations de ces animaux sont les suivantes :

I. Le 18 août 1939 deux jeunes souris sont inoculées sous la peau avec le virus Yaoundé au 7e passage sur souris. L'une des souris présente assez régulièrement des trypanosomes visibles, à partir du 9 septembre.

(1) *Proceed. R. Soc.*, t. 74, 24 février 1935 et t. 79, 13 décembre 1907, p. 95.
(2) Ce *Bulletin*, 4 août 1939, p. 387.

Elle meurt le 4 janvier 1940 avec des trypanosomes nombreux dans le sang et sans avoir présenté aucun symptôme paraplégique.

La deuxième souris, après avoir présenté de très rares parasites dans le sang le 3, le 5 et le 11 septembre, n'a plus présenté de trypanosomes visibles dans la circulation à partir de cette date jusqu'à sa mort survenue le 15 mai. Dès la mi-janvier l'animal présente des manifestations paraplégiques aux membres postérieurs et de l'incontinence intestinale. Dans les mois qui suivent, la paralysie du train postérieur est complète (fig. 1).

Bien que les trypanosomes n'aient plus été revus dans le sang périphérique depuis le 11 septembre 1939, le sang inoculé à deux souris le 4 et le 28 février en infecte une à chaque épreuve.

Une troisième épreuve le 1er avril est négative.

Fig. 1. — Paraplégie des membres postérieurs dans la Trypanosomiase de la souris.

Au moment de la mort, le 15 mai 1940, trois souris sont éprouvées avec une émulsion du cerveau, broyé dans l'eau physiologique. Une des souris s'infecte. Elle présente des trypanosomes très rares le 2 et le 6 juin 1940. Son observation ultérieure n'a pu être poursuivie en raison des événements survenus.

II. Le 24 janvier 1940, 3 jeunes souris sont inoculées avec le virus Yaoundé pris sur cobaye. Deux des souris meurent, l'une le 8e jour, l'autre le 14e jour de l'inoculation sans avoir montré de parasites.

La troisième souris s'infecte. Des trypanosomes très rares sont vus dans le sang les 6, 7, 9 février, puis, à partir de cette date jusqu'à la mort qui surviendra le 2 avril, ils cesseront complètement d'être décelables dans la circulation périphérique.

Des manifestations paraplégiques identiques à celles de l'animal précédent sont notées à partir du début de mars. Des coupes de l'encéphale, fixé au formol au moment de la mort, ont été aimablement pratiquées

par M. G. J. Stefanopoulo. Elles révèlent des lésions caractéristiques d'infiltration périvasculaire, très comparables aux infiltrats de la trypanosomiase nerveuse chez l'homme, et dont la description fera l'objet d'une étude ultérieure.

III. Une troisième observation concerne une souris inoculée le 28 février 1940 pour l'épreuve du sang de l'animal de l'observation I. Les trypanosomes sont vus très rares les 11 et 13 mars et les 8 et 10 avril. A partir de cette date ils ne sont plus rencontrés dans le sang. Vers la mi-mai la souris manifeste des symptômes de paraplégie aux membres postérieurs. Cette observation a dû être interrompue en juin en raison des circonstances.

En résumé, la souche de *Tr. gambiense* étudiée se différencie nettement des autres souches maintenues depuis de longues années au laboratoire, par l'irrégularité des infections et des manifestations neurotropes qu'elle est susceptible de provoquer chez les souris. Après sept années de passages sur les animaux de laboratoire, il semble que ce virus n'ait rien perdu de ses particularités initiales, lorsqu'il fut isolé de l'homme.

Institut Pasteur. Service de Parasitologie et d'Epidémiologie tropicales.

SÉANCE DU 12 MARS 1941

Présidence de M. Roubaud, Président

NOMINATIONS DE BIENFAITEURS

Conformément à l'article II des Statuts, sont nommés Bienfaiteurs de la Société de Pathologie Exotique : le Comte F. de Chasseloup-Laubat, la Comtesse F. de Chasseloup-Laubat ; Mme P. J. Masson.

COMMUNICATIONS

LES RÉACTIONS DE DIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS AU COURS DES FIÈVRES TYPHO-EXANTHÉMATIQUES

Par V. REYNES

A la suite de résultats d'apparence paradoxale, observés dans les réactions de BORDET-WASSERMANN, au cours de la maladie et pendant la convalescence, chez des sujets atteints de fièvres typho-exanthématiques, une enquête sérologique a été poursuivie sur des malades européens et indigènes. Les uns ont présenté une fièvre exanthématique du type « typhus endémique », avec réaction de WEIL-FÉLIX positive pour les souches de *B. Protéus* OX_{19} Syrie et Metz, les autres une affection du type « typhus tropical » avec agglutination élective ou exclusive de la souche *B. Protéus* de Kingsbury. 22 malades ont pu être ainsi suivis ; chez 14 d'entre eux il a été possible de pratiquer de très nombreux examens au cours de plusieurs mois d'observation. Seules seront mentionnées les observations les plus typiques.

Ces sujets ne présentaient le plus souvent ni tare syphilitique apparente, ni antécédent syphilitique avoué. Il convient cependant de faire une réserve particulière pour les malades indigènes dont les antécédents sont souvent difficiles à préciser. Il faut admettre aussi chez eux la possibilité d'une infection pianique ancienne, susceptible d'avoir laissé des traces au point de vue sérologique.

Au cours de cette enquête, et dans la mesure où la quantité de sérum reçu le permettait, ont été pratiquées deux réactions de fixation du complément — réaction de CALMETTE et MASSOL et réaction de HECHT selon la technique de MUTERMILCH — et deux réactions de floculation — réaction de KAHN et réaction de clarification de MEINICKE. Dans quelques cas un contrôle a été fait avec la réaction au péréthynol de VERNES.

Les résultats de ces diverses réactions sont mentionnés de la façon suivante :

1° Réaction de CALMETTE et MASSOL : nombre de doses d'alexine déviées ;

2° Réaction de HECHT-MUTERMILCH : fréquemment les sérums présentaient un pouvoir anticomplémentaire, dû, le plus souvent, au fait qu'ils avaient mis plus de 24 heures à parvenir au laboratoire. Cette absence de pouvoir hémolytique du sérum est désignée par la mention « HO » ;

3° Réaction de Kahn : lecture d'après le tableau donné par l'auteur.

4° Réaction de Meinicke : + faiblement positif : —+ positif; +++ fortement positif. Il n'a pas été tenu compte des résultats partiellement positifs ou douteux.

Les faits ainsi recueillis peuvent être classés sous plusieurs chefs.

I. — Chez une première catégorie de malades les réactions se sont montrées constamment négatives.

Obs. n° 1. — Coolie de plantation; aucun antécédent syphilitique décelable; pas de trace de chancre; aucun stigmate héréditaire. La réaction de Weil-Félix, positive pour les souches OX_2 Syrie et Metz, a présenté une courbe régulière; elle est devenue négative à partir de la neuvième semaine qui a suivi la maladie. Les réactions de diagnostic de la syphilis pratiquées à 16 reprises différentes, à raison d'un examen par semaine, se sont toutes montrées constamment négatives

Obs. n° 2. — Coolie de plantation ne présentant aucun antécédent syphilitique, ni aucun stigmate d'hérédo-syphilis. Réaction de Weil-Félix positive pour les souches OX_2 Syrie et Metz. Les réactions syphilitiques se sont montrées constamment négatives au cours des quinze semaines qui ont suivi la maladie.

Obs. n° 3. — Coolie de plantation sans antécédent syphilitique. Réaction de Weil-Félix positive pour les souches Syrie et Metz. Réactions syphilitiques négatives à dix reprises différentes.

Obs. n° 4. — Femme européenne ayant présenté une affection exanthématique du type « typhus endémique » avec réaction de Weil-Félix positive pour les souches Syrie et Metz. Réactions syphilitiques constamment négatives au cours des deux mois qui ont suivi la maladie. Cette malade ne présentait aucun antécédent syphilitique héréditaire, collatéral ou personnel.

II. — Chez une autre catégorie de malades, les réactions de diagnostic de la syphilis, négatives lors des premiers examens, sont devenues transitoirement ou définitivement positives. En voici quelques exemples.

Obs. n° 5. — Coolie de plantation; pas d'antécédents syphilitiques décelables cliniquement. La réaction de Weil-Félix, uniquement positive avec les souches Syrie et Metz et les réactions syphilitiques ont donné les résultats suivants :

Dates	S. Syrie	S. Metz	Calmette-Massol	Hecht-Muter-milch	Meinicke	Kahn
30-1-40	1/400	0	Nég.	HO	Nég.	Nég.
6-2-40	1/1.600	1/1.600	Nég.	HO	Nég.	+
15-2-40	1/200	1/1.600	*1 dose*	*Pos.*	Nég.	+
27-2-40	1/200	1/400	Nég.	HO	Nég.	++
8-3-40	1/200	1/200	Nég.	HO		Nég.
19-3-40	1/200	1/100	*1 dose*	HO		Nég.
27-3-40	0	0	Nég.	HO		Nég.
2-4-40	0	0	Nég.	HO		Nég.

Obs. n° 6. — Malade européen ayant présenté une fièvre typho-exanthématique du type « typhus tropical », avec agglutination exclusive de la souche protéus de Kingsbury. Rien à signaler dans les antécédents. Lors de l'entrée à l'hôpital la réaction de Vernes au péréthynol donnait un indice de 0.

Dates	Souche Kingsbury	Calmette-Massol	Hecht-Mutermilch	Meinicke	Kahn
4- 9-39	1/100				
9- 9-39	1/800	Nég.	Nég.		
14- 9-39	1/800				
23- 9-39	1/400				
29- 9-39	0	*5 doses*	*Pos.*		
6-10-39	1/100	Nég.	Nég.		
12-10-39	1/100	Nég.	Nég.		
18-10-39	0	*1 dose*	*Pos.*		
24-10-39	0	Nég.	Nég.		
8-11-39	0	Nég.	Nég.	Nég.	Nég.
1-12-39	0	Nég.	Nég.	Nég.	Nég.

Le 8-11-39, la réaction au péréthynol de Vernes était à 0.

Obs. n° 7. — Malade européen. Dans les antécédents on relève la notion, assez vague, d'un chancre survenu 2 ans auparavant. Il n'a été possible de préciser ni la nature de ce chancre ni le traitement suivi. Seule, la souche de protéus de Kingsbury a été agglutinée, à des taux d'ailleurs faibles. Sa courbe de Weil-Félix n'a pas pu être établie de façon régulière.

Dates	Souche Kingsbury	Calmette-Massol	Hecht-Mutermilch
16-5-39	0	Nég.	Nég.
14-5-39	1/50		
2-6-39	1/150		
11-7-39	0	*1 dose*	*Positif*
21-7-39	0	*1 dose*	*Positif*
1-9-39	0	*1 dose*	*Positif*

La réaction de Calmette-Massol fut négative dans le liquide céphalo-rachidien les 19 mai, 22 mai et 7 juillet.

Obs. n° 8. — Coolie de la plantation sans antécédent syphilitique connu. Chez ce malade les réactions syphilitiques se sont montrées capricieuses. Il en a été de même pour la réaction de Weil-Félix.

Dates	Syrie	Metz	OX_2	Kings.	Calmette-Massol	Hecht-Meter-milch	Meinicke	Kahn
29- 8.	0	1/100	0	0				
15- 9.	0	0	0	1/400				
23- 9.	1/50	0	0	1/400				
2-10.	1/50	1/50	0	1/200	Nég.	Nég.		
7-10.	1/50	1/50	0	1/100	Nég.	*Pos.*		
13-10.	0	0	0	1/100	Nég.	Nég.		

Dates	Syrie	Metz	OX_2	Kings.	Calmette-Massol	Hecht-Muter-milch	Meinicke	Kahn
20-10. .	0	0	0	1/50	Nég.	*Pos.*		
27-10. .	1/50	0	0	0	Nég.	Nég.	Nég.	Nég.
3-11. .	1/50	0	0	1/50	Nég.	*Pos.*	+	Nég.
10-11. .	1/100	1/50	0	1/50	Nég.	Nég.	Nég.	Nég.
17-11. .	1/100	1/50	0	0	Nég.	Nég.	+	Nég.
25-11. .	1/50	0	0	0	Nég.	Nég.	Nég.	Nég.
2-12. .	1/50	0	0	0	Nég.	Nég.	Nég.	Nég.
9-12. .	1/50	0	0	0	Nég.	Nég.	Nég.	Nég.
16-12. .	1/50	0	0	0	Nég.	Nég.	Nég.	Nég.
22-12. .	1/50	0	0	0	Nég.	Nég.	Nég.	Nég.
30-12. .	1/50	0	0	0	Nég.	Nég.	Nég.	Nég.
6-1 . .	1/50	0	0	0	Nég.	Nég.	Nég.	Nég.
13-1 . .	1/50	0	0	0	Nég.	HO	Nég.	++
19-1 . .	1/50	0	0	0	Nég.	Nég.		++
26-1 . .	1/50	0	0	0	Nég.	HO	Nég.	++
3-2 . .	0	0	0	0	Nég.	Nég.	Nég.	
7-2 . .	0	0	0	0	Nég.	*Pos.*		
15-2 . .	0	0	0	0	Nég.	Nég.	Nég.	++
27-2 . .	0	0	0	0	Nég.	Nég.	+	+++
8-3 . .	1/50	0	0	0	Nég.	Nég.		++
16-3 . .	1/50	1/50	0	0	Nég.	Nég.		
30-3 . .	0	0	0	0	Nég.	HO		+++
5-4 . .	0	0	0	0	Nég.	Nég.		+++

III. — Il est des cas enfin où l'on observe une inhibition des réagines syphilitiques à une période donnée. Dans l'observation suivante les réactions, positives au début des examens se sont montrées négatives pendant un certain temps, pour redevenir positives dans la suite.

Obs. n° 9. — Coolie de plantation. Rien à signaler dans les antécédents. Les souches Syrie et Metz ne furent jamais agglutinées.

Dates	S. de Kingsbury	Calmette-Massol	Hecht-Mutermilch	Meinicke	Kahn
22-11-39 . .	1/50	*1 dose*	HO	+	+
29-11-39 . .	1/400	Nég.	HO	+	Nég.
6-12-39 . .	1/800	Nég.	Nég.	Nég.	Nég.
12-12-39 . .	1/400	Nég.	*Pos.*	+	Nég.
19-12-39 . .	1/400	Nég.	HO	Nég.	Nég.
3- 1-40 . .	1/100	Nég.	HO	+	++
10- 1-40 . .	0	Nég.	*Pos.*	+	++
24- 1-40 . .	0	Nég.	HO	+	++
30- 1-40 . .	0	*1 dose*	HO	+	++
6- 2-40 . .	0	Nég.	*Pos.*	+	++
21- 2-40 . .	0	*1 dose*		+	++
27- 2-40 . .	0	Nég.	HO	+	++
27- 3-40 . .	0	Nég.	*Pos.*	+	+++

Il résulte d'abord de ces observations que les diverses réactions syphilitiques n'ont pas donné des résultats concordants pour un même sérum. Cela n'a rien de surprenant. « Pratiquer des réactions multiples, écrit Demanche (1), c'est s'exposer à des résultats discordants... Les discordances sont dues sans doute pour une grande part à la différence de valeur intrinsèque des méthodes et des antigènes ; mais elles sont dues aussi aux conditions individuelles variables de l'état physico-chimique des sérums ». Exceptionnelles dans les cas de syphilis avérée, on sait que ces discordances s'observent surtout avec les sérums à faible potentiel syphilitique. Il est normal qu'elles se soient montrées particulièrement fréquentes dans nos observations. Dans ces cas, ce sont les méthodes de floculation qui possèdent ordinairement la plus grande sensibilité.

L'interprétation que l'on peut donner des résultats ainsi obtenus est plus ou moins aisée suivant les cas. Chez les malades pour lesquels les réactions sont devenues et sont restées positives, on se trouve sans doute en présence d'un réveil d'une syphilis ancienne sous l'influence de la maladie. Le fait est connu. D'autre part lorsque l'une seulement des réactions employées a donné un résultat positif au milieu de toute une longue série de résultats négatifs on peut, à la rigueur, considérer le fait comme relevant du domaine des erreurs possibles, surtout si le contexte clinique est en discordance formelle avec ce résultat positif. Entre ces deux cas extrêmes il existe toute une gamme de faits dont l'interprétation est plus ou moins délicate. En définitive, il s'agit de déterminer si le malade doit ou non être mis en traitement. L'apparition de clochers de positivité plus ou moins nombreux sur un plateau de réactions négatives pose ainsi des problèmes pratiques dont la solution est parfois fort embarrassante.

Normalement dans les syphilis latentes, en dehors de toute intervention d'une maladie aiguë on observe une grande variété de cas sérologiques. Demanche en distingue cinq types principaux :

1° type continu positif,
2° type continu négatif,
3° type à crochets,
4° type oscillant,
5° récidives et rechutes sérologiques.

Certaines courbes sérologiques observées chez nos convalescents de fièvres typho-exanthématiques entrent sans doute dans ce cadre général. Il est certain toutefois qu'une affection aiguë peut intervenir pour troubler les réactions de diagnostic de la syphilis, ou modifier une courbe sérologique. Ainsi dans l'observation ci-dessus n° 9, toutes les réactions ont été négatives au moment où la courbe de Weil-Félix a atteint son point culminant. Les résultats de la

réaction de Kahn sont particulièrement démonstratifs. Il semble qu'il y ait eu, dans ce cas, une véritable inhibition des réagines syphilitiques. Ces perturbations varient avec la nature de la maladie et avec les sujets. Dans la présente enquête, sur les 14 malades qui ont été suivis le plus longtemps, 7 présentaient une affection du type « typhus endémique », et 7 une affection du type « typhus tropical ». Dans le premier groupe, il a été observé des troubles dans les réactions syphilitiques chez deux malades seulement ; dans le deuxième groupe, des perturbations se sont manifestées à des degrés divers chez tous les malades.

La question qui peut dès lors se poser est celle de la spécificité des réactions syphilitiques. Lorsqu'on observe des clochers positifs sur une courbe négative, au cours et à la suite d'une maladie infectieuse, par exemple, s'agit-il d'une réactivation de syphilis ancienne ou héréditaire grâce à un phénomène de biotropisme, selon la conception de Milian ou bien de simples perturbations non spécifiques dans l'équilibre physico-chimique des sérums? Il est bien difficile de se prononcer d'une façon catégorique. Sans doute y a-t-il des cas d'espèces. Les réactivations biologiques de syphilis latentes sont bien connues ; Milian en a présenté des observations indiscutables (2). Tous les cas observés relèvent-ils de cette explication? Il ne semble pas possible de rejeter, *a priori*, l'hypothèse de modifications physico-chimiques des sérums sous l'influence d'une affection déterminée. Dans l'observation ci-dessus n° 8 des anomalies ont été observées non seulement avec les réactions syphilitiques mais encore avec le Weil-Félix. Ce sont les sérums pour lesquels la courbe de Weil-Félix s'est montrée capricieuse qui ont mis le plus de temps à se stabiliser au point de vue de réactions syphilitiques. Il est remarquable de constater également que c'est au moment où la courbe de Weil-Félix, après avoir atteint son point culminant, s'infléchit vers la négativité qu'on observe le plus souvent des perturbations dans les réactions sérologiques de la syphilis.

La nature de ces troubles physico-chimiques nous échappe. P. Teissier et R. Bénard (3) ont insisté, en particulier, sur le rôle de la lésion hépatique dans la production des réactions paradoxales observées au cours de scarlatines. C'est en effet à propos de la scarlatine que la spécificité des réactions de Bordet-Wassermann a été le plus discutée. Des réactions d'allure non spécifique ont encore été signalées au cours de nombreuses affections ou intoxications. La question a été récemment reprise par quelques auteurs. S. Kitchen, E. Webb et W. Kupper (4), ont observé des troubles dans les réactions de Wassermann et de Kahn chez des sujets volontairement impaludés. Stryjecki (5) a étudié la réaction de Wassermann au cours de diverses affections : les résultats ont

varié avec le genre de maladie. C'est avec le sérum de paludéens que cet auteur a obtenu le plus grand nombre de réactions positives, soit chez 40 o/o des sujets. Dans tous les cas où la syphilis ne paraissait pas cliniquement être en cause les réactions positives avaient un caractère temporaire ; elle était stable en présence d'un processus spécifique.

Parmi les maladies exotiques, outre le paludisme, les affections qui peuvent donner lieu à des réactions paradoxales sont la lèpre, les spirochétoses, la trypanosomiase. Si la lésion hépatique intervient vraiment dans la genèse de ces réactions positives, il est normal que celles-ci prédominent en milieu colonial. Cependant de nombreux facteurs peuvent encore avoir une influence sur le comportement des sérums.

De ces faits il faudrait bien se garder de conclure à la non spécificité de réactions qui ont fait largement leurs preuves et rendu d'inappréciables services. Dans bien des cas litigieux, l'étude de la courbe sérologique donnera des indications précieuses ; il suffit de savoir ne pas se contenter d'un seul examen. Pour le reste, on ne peut faire mieux, en fin de compte, que de reprendre les conclusions de Demanche. Ces réactions d'apparence paradoxale semblent devenir beaucoup plus rares « depuis que le domaine de la syphilis s'est étendu, depuis que l'on fait une plus large part aux syphilis ignorées et qu'on a reconnu l'origine syphilitique de beaucoup d'affections auxquelles le tréponème paraissait complètement étranger. Il est d'ailleurs difficile d'affirmer qu'un individu est absolument indemne de syphilis, sinon par lui-même du moins par son hérédité. Aussi, toute cause d'erreur technique mise à part, convient-il d'être très réservé dans l'interprétation de ces résultats paradoxaux ». Ceci ne doit être fait « qu'avec une extrême prudence et seulement en accord avec toutes les données cliniques et étiologiques ». Le sérologiste doit se borner à fournir « un symptôme nettement délimité que le médecin, seul, conservant toujours l'entière responsabilité du diagnostic, aura la charge d'interpréter en fonction des autres symptômes ».

Institut Pasteur de Saïgon.

Références

1. R. Demanche. — *Traité de la Syphilis* de Ed. Jeanselme, 1931, t. II.
2. G. Milian. — *Le biotropisme.* Baillière éd. Paris, 1929.
3. P. Teissier et R. Bénard. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1910, p. 272.
4. S. Kitchen, E. Webb et W. Kupper. — *The Journ. of the Am. Med. Ass.*, vol. 112, n° 15, avril 1939.
5. Stryjecki. — *Acta dermato-venereologica*, t. XX, fasc. 2, 1939.

A PROPOS DE TROIS CAS DE SEPTICÉMIE *POST-PARTUM* A *B. FRAGILIS*

Par P. DELBOVE et V. REYNES

Dans une note antérieure (1), l'un de nous en collaboration avec J. Eliche et Nguyen-van-Huong, a rapporté une observation de septicémie bénigne à *B. fragilis*, survenue chez une femme annamite au cours de complications septiques du *post-partum* avec endométrite et gangrène génitale. Il nous a été donné depuis d'en observer 3 nouveaux cas.

Voici, résumé, l'essentiel de ces observations (1).

Obs. I. — Ng-thi-T..., Annamite de 22 ans, entre à la Maternité Indigène de Cochinchine le 13 octobre : présentation du siège ; bruits fœtaux imperceptibles ; dilatation complète ; température à 37°5.

Quelques heures après l'entrée, accouchement d'un fœtus anencéphale et délivrance artificielle. On constate une déchirure du col.

La température, normale durant les trois premiers jours, monte aux environs de 39° à partir du 19 octobre. L'endométrite se traduit par l'écoulement abondant d'un pus fétide. Une révision utérine pratiquée le 19, permet de ramener quelques débris de caduque. De grands frissons avec clochers thermiques surviennent le 20, le 23 et le 25 octobre ; puis la courbe thermique s'infléchit pour atteindre la normale vers le 1er novembre et tout rentre dans l'ordre. L'infection a évolué en 3 semaines.

Deux hémocultures pratiquées, la première le 16 octobre, dès l'apparition de la fièvre, la seconde le 23 quelques heures après un frisson intense avec ascension thermique à 41°, ont donné respectivement en milieu solide de L. Boez. 110 et 82 colonies de *B. fragilis*.

A aucun moment il n'a été constaté de localisation secondaire cliniquement décelable.

A noter ici que *B. fragilis* persiste à l'état pur dans le sang et qu'il n'y a pas de relation entre l'intensité des phénomènes généraux et le taux de l'infection sanguine.

Obs. II. — Ng-thi-X..., âgée de 26 ans entre à la Maternité, à terme, le 14 août 1938. Poche des eaux rompue avant l'entrée. La température est de 39°6 : il n'est pas possible d'obtenir des précisions sur le début de cet état fébrile ni sur les circonstances qui l'ont accompagné. Quelques heures après son arrivée, Ng-thi-X accouche normalement d'un enfant en état d'asphyxie, rapidement ranimé. Le liquide amniotique est verdâtre et fétide. L'inertie utérine impose une délivrance artificielle, suivie d'une injection intra-utérine au liquide de Tarnier.

(1) Nous adressons nos remerciements au Docteur Eliche qui a bien voulu nous communiquer ces observations.

Le 3e jour se produit un premier frisson avec ascension de la température à 40°5. Pendant les 10 jours qui suivent, la courbe thermique se maintient en plateau entre 38° et 39° avec des clochers au delà de 40°, puis descend en lysis pour atteindre 37° le 21e jour. On ne note aucune localisation secondaire, cliniquement décelable, des germes isolés au cours des diverses hémocultures. Celles-ci ont donné les résultats suivants :

1re *hémoculture*, le 3e jour après l'accouchement, lors du frisson initial : stérile.

2e *hémoculture*, le 9e jour, lors d'un clocher a 40°3, 300 colonies en boîte de Boez : *B. fragilis* et staphylocoque doré.

3e *hémoculture*, le 12e jour, la température étant à 37°6 : 15 colonies de *B. fragilis* seul.

4e *hémoculture*, le 15e jour, la température étant à 38°6 : négative.

Nous retrouvons ici la persistance de la bactériémie. Le *B. fragilis* est décelable dans le sang lors de la 3e hémoculture en l'absence de réaction fébrile. Le passage du staphylocoque doré n'a été que temporaire, malgré sa multiplication au moment où fut pratiquée la 2e hémoculture ; il ne s'est agi que d'un essaimage fortuit, sans conséquence.

Obs. III. — Ng-thi-H..., âgée de 28 ans, entre à la Maternité, à terme, le 2 décembre 1938 : présentation du sommet en Oiga, dilatation de 10 cm., col effacé, poche des eaux intacte.

Le lendemain à 9 h. 15 rupture de la poche des eaux. Dans la nuit du 3 au 4 décembre, frisson intense avec élévation thermique brutale à 41° ; deux heures plus tard la femme accouche normalement d'une fille morte *in utero*. Le liquide amniotique est fétide et comme dans le cas précédent l'inertie utérine oblige à pratiquer une délivrance artificielle.

Trois jours après l'accouchement une révision utérine ramène de nombreux débris de caduque. On constate des lésions de gangrène du col. La sérothérapie antigangréneuse est aussitôt instituée, associée à des soins locaux et à la thérapeutique anti-infectieuse habituelle.

Pendant les 15 jours qui suivent l'accouchement, la température oscille entre 37°5 et 39° avec exacerbations brutales à 40°5-41° s'accompagnant de frissons. Le 18e jour la malade quitte la Maternité sur sa demande, en bon état général ; la gangrène du col a complètement rétrocédé et depuis 2 jours la température se maintient entre 37° et 37°4.

Les hémocultures pratiquées au cours de l'hospitalisation, donnent les résultats suivants :

1re *hémoculture*, le lendemain de l'accouchement, lors d'un frisson : 30 colonies de *B. fragilis* en milieu de Boez.

2e *hémoculture*, le 3e jour, la température étant de 39°2, 5 colonies non hémolytique de streptocoque anaérobie associé à un germe strictement anaérobie présentant les caractères suivants :

— bacille Gram-négatif, cultivant de préférence dans les milieux additionnés de facteurs de croissance où il donne des cultures abondantes avec dégagement gazeux d'odeur fétide ; non glucidolytique, non protidolytique, donnant abondamment de l'indol en milieu peptoné, dépourvu de pouvoir pathogène expérimental, mais doué d'une forte vitalité ; les cultures laissées à 37° pendant 45 jours sont encore repiquables.

3e *hémoculture*, le 8e jour, au moment d'un clocher à 41° : plus de 500 colonie à *B. fragilis* associé au streptocoque anaérobie.

4e *hémoculture*, le 12e jour, la température étant à 40° : même association que précédemment, mais la dislocation du milieu par la production de gaz ne permet pas une numération exacte.

Il s'agit d'une infection polymicrobienne persistante, mais il ne semble pas que la virulence de l'un des agents infectieux vivant en symbiose ait été exaltée. Trois germes strictement anaérobies ont été isolés du sang : une bactérie non classée qui ne fut plus retrouvée par la suite et dont le rôle est bien difficile à préciser, un *B. fragilis* et un streptocoque anaérobie isolés chacun à trois reprises différentes dont deux fois en association. Fréquemment au cours d'infections utérines particulièrement graves, à caractère gangréneux, provoquant, comme chez notre malade, de grands accès thermiques avec frissons, il nous a été donné d'isoler par hémoculture des streptocoques anaérobies à l'état de pureté. Dans le cas présent, il est difficile d'accorder à *B. fragilis* plutôt qu'au streptocoque un rôle de premier plan, d'autant plus que cette association n'a pas eu de suite fâcheuse.

Dans un cas de septicémie post-angineuse à *B. fragilis* rapportée par Mme Ternois (2), la même association fut trouvée à deux reprises différentes et l'évolution évolua également de façon favorable.

Dans les trois cas, les souches de *B. fragilis* isolées présentaient les caractères suivants :

Bacille Gram-négatif, fin, immobile, asporulé, anaérobie strict, cultivant lentement en 2 ou 3 jours et de préférence en milieux additionnés de facteurs de croissance, d'une vitalité de 8 à 10 jours au maximum, glucidilytique, non protéolytique, dépourvu de pouvoir pathogène expérimental pour le lapin et le cobaye. Deux des souches coagulaient le lait en 48 heures, sans rétraction du caillot et noircissaient les milieux au sous-acétate de plomb.

Le taux de l'infection sanguine n'a jamais été particulièrement élevé : les chiffres maxima sont respectivement de 110, 300 et 500 colonies pour 10 cm^3 de sang, soit 11, 30 et 50 germes ou amas microbiens par centimètre cube ; encore est-il bon de signaler que dans ces derniers cas, il y avait association microbienne. On ne peut donc parler d'infection massive, septicémique au sens bactériologique du mot. Des chiffres voisins des nôtres ont été signalés par MM. Lemierre, Reilly et Daum et MM. Boez, Keller et Kehlstadt. Ces derniers auteurs et plus récemment Mme Ternois ont noté cependant dans deux cas un nombre considérable de colonies ; mais de tels faits sont rares et il ne s'agit en général que d'une infection sanguine modérée. Rappelons que dans l'observation antérieurement rapportée par l'un de nous il n'avait été compté que 35 colonies.

Le nombre de colonies varie dans de grandes proportions d'une hémoculture à l'autre : il s'agit de décharges microbiennes dont l'intensité ne va pas forcément de pair avec la nature des phénomènes généraux ; par suite il est difficile de tirer de la numération des

colonies un élément quelconque de pronostic. D'ailleurs la plupart des cas d'infections à *B. fragilis* s'est terminé par la guérison.

Les observations de septicémies à *B. fragilis* avec plusieurs hémocultures positives sont rares ; nous n'en trouvons signalées que deux dans le travail de Mme Ternois (2), l'une de MM. A. Lemierre, A. Guy et M. Rudolf où deux hémocultures faites le même jour donnèrent un résultat positif, l'autre de l'auteur elle-même avec deux hémocultures également positives à 24 heures d'intervalle. Le plus souvent une seule hémoculture heureuse permit de surprendre fortuitement le passage de *B. fragilis* dans la circulation. Certains auteurs n'ont pas obtenu de résultat à l'hémoculture ; seule la constatation de métastases multiples les a incités à affirmer l'existence d'une bactériémie.

En résumé : il s'agit d'infections puerpérales qui, malgré des symptômes généraux graves, la persistance de la bactériémie, la coexistence, dans deux cas sur trois, de plusieurs espèces microbiennes, ont évolué de façon heureuse, sans provoquer de métastase cliniquement décelable.

Institut Pasteur de Saïgon.

Références

1. P. Delbove, J. Eliche et Nguyen-Van-Huong. — Bactériémie post-partum à *B. fragilis*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXXII, 1939, 2-126.
2. Mme Ternois. — Les septicémies à *B. fragilis*. *Ann. de Méd.*, XLIV, 1938, 201.

Discussion

M. H. Vincent. — Les infections anaérobies ne sont pas exceptionnelles chez les accouchées. Le foyer initial, savoir la cavité utérine, est le siège d'une multiplication plurimicrobienne d'où se déversent, par ondes successives, dans le sang, des bactéries pathogènes variées. Je voudrais souligner que l'on peut trouver, par l'hémoculture, non pas un seul anaérobie, mais deux ou davantage. Il en a été ainsi chez une malade de la Maternité de Port Royal que j'ai vue il y a quelques années, et qui présentait une septicémie très grave à *B. perfringens* et vibrion septique associés, avec polyarthrites non suppurées. Guérie par les injections intraveineuses et intraarticulaires de sérum antigangréneux multivalent, elle succomba quelques jours après, à la suite d'une pneumococcie généralisée.

Pour remédier à des états si sévères, il est nécesssaire de recourir à la sérothérapie polyvalente et d'y adjoindre les transfusions de sang frais, car ces infections anaérobies se comportent comme celles qui succèdent aux blessures des membres. Les tissus écrasés et l'épanchement sanguin servent de milieu nutritif initial très favorable aux agents pathogènes anaérobies.

LE PROBLÈME DE L'ABSENCE DE TOUTE PÉRIODE D'INCUBATION DANS L'IMPALUDATION ARTIFICIELLE PAR INJECTION DIRECTE DE SANG

Par P. MOLLARET

Première partie : Documents personnels.

Dans l'histoire actuelle des maladies infectieuses cycliques de l'homme, le stade de leur déroulement le plus intéressant à pénétrer reste, en dernière analyse, celui de la période muette qu'est l'incubation. Il semble assez évident *a priori* que seul le groupe des infections humaines expérimentales puisse permettre d'aborder pareille étude avec quelques chances de succès. Un cas particulièrement favorable est offert par l'impaludation artificielle, cas aussi expérimental que possible puisque comportant cette condition capitale : la transmission en série. Or, au cours d'une pratique déjà vieille de plus de 10 ans, il m'a été donné à quelques reprises de me heurter à une constatation imprévue mais qui me paraissait toujours lourde de signification doctrinale éventuelle : *l'absence apparente de toute période d'incubation*; pour fixer très simplement les idées sur la rareté de cette constatation, disons qu'elle fut faite, à la Salpêtrière, en moyenne, une année sur deux.

Comme rien ne permettait de prévoir à l'avance une semblable anomalie, il devenait très difficile, chez un seul sujet, d'en aborder l'étude après coup, Aussi, dans l'espoir de faire apparaître un jour le phénomène (ainsi que certaines autres anomalies éventuelles) dans des conditions d'analyse aussi favorables que possible, ais-je pris l'habitude de ne plus inoculer, sauf nécessité tout à fait impérative, de sujet isolé. Au lieu d'accueillir les malades à impaluder au jour le jour, je les groupe en deux séances hebdomadaires. Au jour dit, rangés côte à côte, assis à califourchon sur leur chaise, le torse nu, une aiguille plantée dans la fosse sus-épineuse, ils reçoivent l'un après l'autre quelques centimètres cubes de sang d'une même seringue (d'une contenance de 10 à 50 cm^3) remplie extemporanément à la veine d'un seul donneur; un des sujets doit-il être impaludé par voie intraveineuse, il recevra sa dose de la même seringue mais en dernier; cette manière de procéder « à la chaîne », outre qu'elle permet d'éviter l'addition de tout anticoagulant, égalise d'une façon absolue les conditions de réception d'un sang fourni par un

seul donneur dont il est loisible de connaître, par ailleurs, toutes les caractéristiques du moment. Décide-t-on volontairement d'étudier une anomalie d'évolution chez un donneur, ou rencontre-t-on inopinément un phénomène atypique chez un receveur, que le comportement comparé des autres receveurs offre d'emblée, par son identité ou sa non-identité, la direction à choisir, ascendante ou descendante pourrait-on dire, pour déceler la filiation du phénomène.

C'est dans ces conditions de patiente exspectative, et avec la même collaboration que pour mon mémoire précédent (1), qu'il m'a été donné de recueillir les documents suivants concernant un donneur et deux receveurs. Par suite des incertitudes de la question, il serait intéressant de joindre les observations détaillées des sujets, mais, par économie de place, je ne donnerai qu'un minimum de précisions cliniques.

Le donneur était un homme de 42 ans, M. Pup... Eugène, soigné depuis plusieurs années à la consultation de l'hôpital Broca; il m'avait été envoyé pour des troubles de la parole et parce qu'il conservait une réaction de Bordet-Wassermann irréductible dans le sang. L'examen permettait de conclure à une paralysie générale avec confusion mentale,

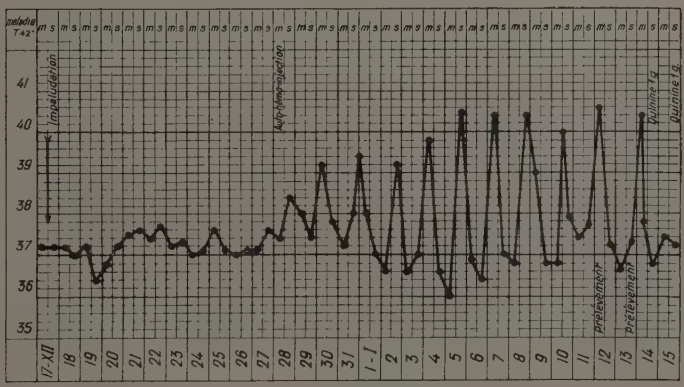


Fig. 1.

désorientation et agitation, compliquée d'autre part d'une réduction de l'acuité visuelle à 2/10 à droite et à 3/10 à gauche. La ponction lombaire donnait, à la date du 15 décembre, les résultats suivants :

Albumine : 0 g. 60
Cellules : 5,4 lymphocytes.
Réaction de Pandy : positive.
Réaction de Bordet-Wassermann : Ho.
Réaction de Calmette-Massol : Ho.
Réaction du benjoin colloïdal : 1222222000000000.

Dans le sang, les réactions de Bordet-Wassermann et de Hecht étaient positives.

Aucun antécédent de paludisme antérieur ; le sujet n'a jamais quitté la France.

Il fut impaludé le 17 décembre, par injection intra-musculaire de 5 cm³ de sang prélevés chez un malade terminant un cycle d'impaludation strictement normal et présentant toutes les caractéristiques énumérées dans mon précédent mémoire (1). La courbe du nouvel impaludé devait être normale sauf une anomalie qui est banale et bien connue : un retard dans le déclenchement du 1er accès ; aussi, le 10e jour, une auto-hémo-injection de 20 cm³ fut pratiquée ; elle fut suivie, le soir même, d'une élévation de température à 38°6 et le surlendemain du 1er accès franc. Par la suite, l'évolution devait s'avérer parfaitement régulière, avec une dizaine d'accès typiquement espacés (fig. 1). Le 12 janvier, au déclin du 9e accès, du sang fut prélevé pour être réinjecté extemporanément aux deux receveurs suivants.

Le receveur n° 1, M. Reym... Fritz, âgé de 44 ans, avait dû cesser depuis 2 ans son travail (bombage des verres de montre), par suite d'une diminution de son rendement professionnel ; il se confine alors chez lui, refusant de sortir ; l'année suivante, un médecin consulté constate des signes de tabes au niveau des membres inférieurs et le traite par des injections de quinby et de stovarsol sodique, ces dernières jusqu'à un total de 18 g. 50.

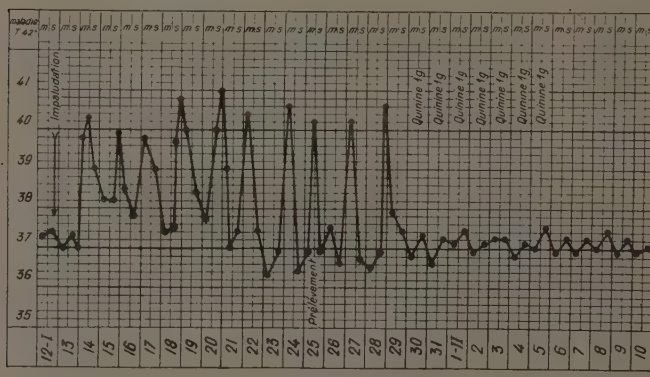


Fig. 2.

A son entrée, on met en évidence tous les signes d'une paralysie générale (facies atone, grosse dysarthrie, troubles de l'attention) et d'un tabes associé (signe de Romberg, abolition des réflexes achilléens et du réflexe rotulien droit, inégalité et paresse pupillaires, acuité visuelle à 5/10 avec papilles légèrement décolorées). La ponction lombaire est confirmative :

Albumine : 0 g. 40.

Cellules : 1,2 lymphocyte.

Réaction de Pandy : positive.

Réaction de Weichbrodt : légèrement positive.
Réaction de Bordet-Wassermann : H_2.
Réaction du benjoin colloïdal : 2222022000000000.
Tout paludisme antérieur est éliminé.

C'est dans ces conditions que ce sujet reçoit, le 12 janvier, par voie intramusculaire, 5 cm³ du sang prélevé chez le malade précédent. Le lendemain, sa température est normale, mais le surlendemain matin à mon arrivée à la Salpêtrière, je trouve le malade en proie à un accès typique. Il s'agit bien d'un accès franc, le frisson avait débuté vers 7 heures et demie et l'acmé de la température (40°3) est atteint vers 8 heures. Cette réaction n'a ni les caractères ni l'horaire du petit clocher banal des résorptions sanguines.

L'après-midi, la température redescend, sans revenir à la normale, et le surlendemain, vers minuit, éclate un second accès typique à 39°9 (fig. 2). Dix accès parfaitement authentiques vont se succéder et le tout dessinerait une courbe normale s'il n'y manquait la période d'incubation. Par ailleurs, les examens de sang avaient montré la présence de schizontes, très rares au début, augmentant de nombre par la suite et s'accompagnant à la fin de quelques gamétocytes. Les accès furent interrompus le 30 janvier par la quinine (1 g. par jour), mais le malade avait fait l'objet d'un prélèvement de sang le 25 janvier sur lequel je reviendrai.

Ce premier receveur avait donc présenté, avec la plus grande netteté, le phénomène de l'absence d'incubation. Soulignons encore les deux particularités de son cas :

Sujet neuf quant à l'infestation paludéenne,

Inoculation par voie intramusculaire.

Isolée, l'observation de ce sujet n'aurait pas permis de pousser plus loin l'analyse. Mais, heureusement, l'évolution du paludisme chez le second receveur devait fournir un admirable document comparatif.

Le receveur n° 2, M. Guinc... Eugène, était un chauffeur-livreur de 29 ans qui avait été accidenté 5 ans auparavant et qui était resté, quoique sans blessure apparente, dans le coma pendant 4 jours. Le coma dissipé, on aurait constaté une dysarthrie persistante qui devait aller en s'aggravant et ne devait être rapportée à la syphilis que 3 ans plus tard ; à cette date, des signes cérébelleux firent leur apparition (tremblement intentionnel, hypermétrie, adiadococinésie) ; il n'y avait ni signe de Romberg ni modifications des réflexes tendineux mais un signe de Babinski bilatéral. C'est dans ces conditions que fut pratiquée une ponction lombaire qui devait révéler l'existence d'une syphilis nerveuse :

Albumine : 0 g. 50.
Cellules : 9 lymphocytes.
Réaction de Pandy : positive.
Réaction de Bordet-Wassermann : Ho.
Réaction de Calmette-Massol : Ho.
Réaction du benjoin colloïdal : 2222222220000000.

Le malade subit alors une première impaludation, d'évolution normale jusqu'au 7e accès, mais ayant présenté alors une tendance à s'éteindre spontanément ; une injection d'adrénaline déclencha un complément

d'accès. Le malade sortit amélioré le mois suivant et se fit surveiller régulièrement pendant les 2 années ultérieures, recevant plusieurs séries d'injections de bismuth et de stovarsol sodique. Devant l'apparition récente de quelques troubles (euphorie, erreurs de calculs), on pratique une nouvelle ponction lombaire, qui montre un bénéfice nettement insuffisant :

Albumine : 0 g. 40.

Cellules : 6 lymphocytes.

Réaction de PANDY : négative.

Réaction de WEICHBRODT : négative.

Réaction de BORDET-WASSERMANN : Ho.

Réaction de CALMETTE-MASSOL : Ho.

Réaction du benjoin colloïdal : 0000222200000000.

Dans le sang, les réactions de BORDET-WASSERMANN et de HECHT sont négatives.

Une réimpaludation fut alors décidée et c'est ainsi que ce sujet reçut le même jour que le sujet précédent, *mais par voie intraveineuse*, 5 cm³ du sang de la même seringue.

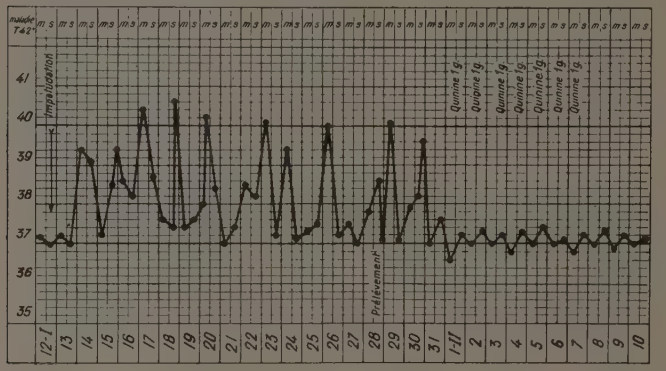


Fig. 3.

Le lendemain, apyrexie, mais le surlendemain, à la même heure que le receveur nº 1, il est pris d'un grand frisson et sa température atteint 39º à 7 h. 30. Ici aussi, il s'agit d'un accès franc que d'autres vont suivre (fig. 3) ; mais à partir du 5e accès, les intervalles apyrétiques cesseront d'être d'une régularité parfaite et la courbe se désarticulera à deux ou trois reprises, comme le fait est fréquent dans les cas de réimpaludation. Néanmoins, la cure est satisfaisante et la quinine est administrée le 1er février.

Ainsi, la même absence d'incubation se retrouvait chez ce deuxième receveur, mais ici il s'agissait d'un sujet ayant déjà été soumis 2 ans auparavant à l'impaludation, et la nouvelle inoculation avait eu lieu par voie intraveineuse.

Telles furent les constatations de base. Discutons-les, pas à pas, en ajoutant les résultats de certaines recherches complémentaires.

Une conviction s'impose d'emblée : *La source du phénomène réside non chez les receveurs mais chez le donneur.*

Si le phénomène n'était apparu que chez le receveur n° 2, déjà impaludé 2 ans auparavant, on aurait pu admettre qu'il ne s'agissait que du réveil d'un paludisme éteint en apparence seulement ; on pourrait voir très simplement la cause de ce réveil dans l'injection intraveineuse de 5 cm³ de sang, puisque j'ai montré depuis longtemps que l'auto- ou l'hétéro-hémo-injection était le procédé le meilleur pour déclencher les accès dans le paludisme latent (2). En réalité, ceci ne saurait être invoqué. D'une part, j'attends encore de rencontrer le premier cas certain de réveil du paludisme chez mes sujets ainsi artificiellement impaludés. D'autre part, le receveur n° 1 était lui-même indemne de toute infestation antérieure. La logique la plus élémentaire met d'emblée hors de cause ces deux receveurs et écarte parallèlement de la discussion les facteurs représentés par les différences séparant ces deux sujets :

inoculation par voie intramusculaire ou intraveineuse,

absence ou présence d'un paludisme antérieur.

Par ailleurs, on ne saurait

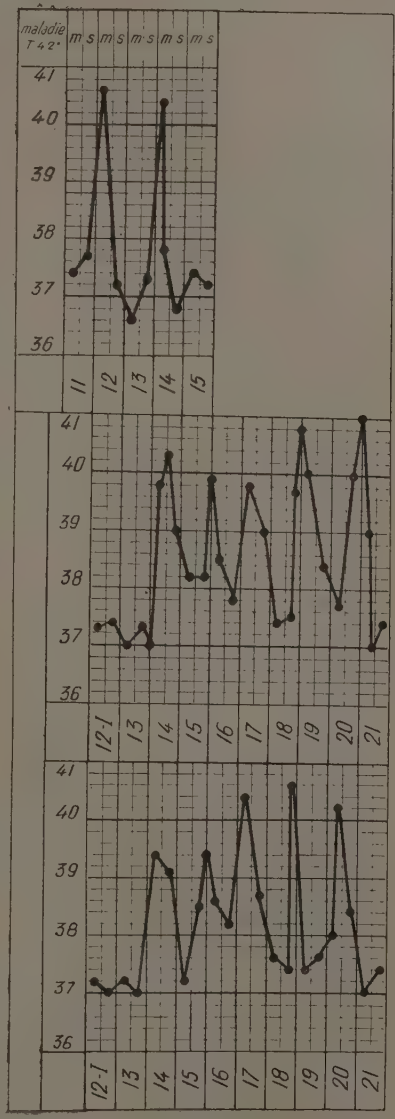


Fig. 4.

trop souligner la parfaite superposition chronologique du début des deux courbes fébriles des receveurs. Jusqu'au 5e accès, c'est à la même heure que, dans deux salles voisines, les sujets commençaient à s'enfouir sous leurs couvertures, puis à claquer des dents, à voir monter leur température, enfin à sentir ruisseler leur sueur. La superposition des deux courbes est d'une éloquence irrésistible ; un écart ne se manifeste que dans leur seconde moitié par l'apparition, chez le sujet réimpaludé seulement, de quelques retards dans la succession des accès.

Il résulte de tout ceci que le support du phénomène réside, en quelque sorte, dans le contenu de la seringue prélevé chez le donneur et partagé aussitôt entre le muscle du premier receveur et la veine du second.

Mais il y a plus. Ajoutons à la superposition des deux courbes des receveurs celle de la courbe du donneur (fig. 4). Le sang ayant été prélevé chez lui au déclin du 9e accès et l'administration de quinine ayant eu lieu après le 10e, la comparaison ne saurait porter que sur l'intervalle séparant le 9e et le 10e accès. Or, la concordance horaire entre ce 10e accès du donneur et le 1er accès des deux receveurs est absolue. Tout s'est passé comme si l'hématozoaire avait continué imperturbablement son même cycle, d'une part chez le donneur (et ceci est conforme à la règle du jeu) et d'autre part chez les deux receveurs (et cela viole toutes les règles du jeu). En tout cas, il y a bien eu *absence de toute période d'incubation*, et nullement réduction, même massive, même rétrécie à une heure, de la période d'incubation.

Avant d'aller plus loin, liquidons quelques recherches complémentaires négatives.

Deux questions subsidiaires venaient très naturellement à l'esprit :

1° *Le phénomène était-il acquis chez les receveurs?* autrement dit, un nouveau passage à partir de ces deux sujets transmettrait-il un paludisme toujours sans incubation? Pareille précision était indispensable à acquérir.

Un témoin du receveur n° 1, M. Leb... Maurice, paralytique général typique, vierge de tout paludisme antérieur spontané ou thérapeutique, reçut, le 25 janvier, par voie intramusculaire, 5 cm³ de sang prélevés chez le receveur n° 1 entre le 8e et le 9e accès. Après une incubation de 6 jours, il fit un 1er accès typique à 39°7, qui parut se prolonger pendant 48 heures ; ce fait est banal au début des courbes et n'a que la valeur de 2 accès fusionnés ; 8 autres accès se succédèrent ensuite avec une régularité parfaite (fig. 5).

Un témoin du receveur n° 2, M. Henry..., hospitalisé à l'hôpital

de Créteil, dans le service du docteur Escalier, paralytique général typique et également dépourvu de toute infestation paludéenne antérieure, reçut le 28 janvier, par voie intramusculaire 5 cm³ de

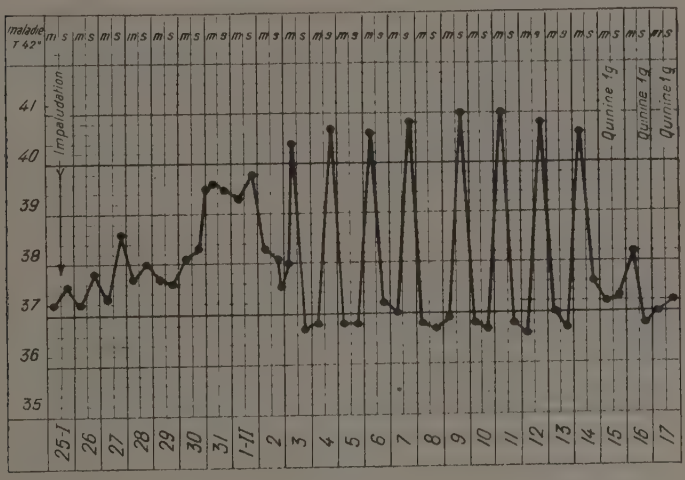


Fig. 5.

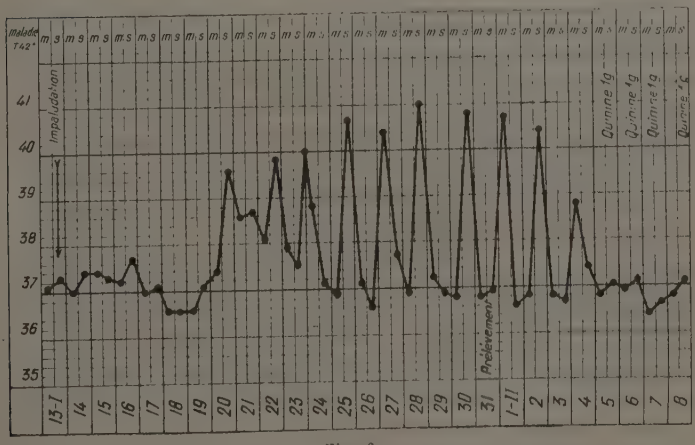


Fig. 6.

sang prélevés chez le receveur n° 2 à la veille du 9e accès. Par économie de place je ne reproduirai pas sa courbe, mais il suffira de dire qu'une incubation de 6 jours s'y inscrit, le 1er accès ayant eu lieu le 3 février.

La conclusion correspondante apparaît ainsi d'emblée péremptoire. Dès le premier passage à partir de l'un ou l'autre receveur, le phénomène a totalement disparu et l'incubation normale de notre virus fixe se retrouve inchangée.

2° *Le déterminisme du phénomène était-il durable chez le donneur?* A cette question d'un intérêt égal, il fut répondu par un prélèvement de sang fait chez le donneur le 13 janvier (le phénomène avait été obtenu à partir du prélèvement fait la veille), et *un témoin de première génération*, M. Rand... Charles, reçut 5 cm³ de ce sang par voie intramusculaire. Après une incubation normale, le 1er accès apparut le 7e jour (39°6), et la courbe se déroula de façon schématique (fig. 6).

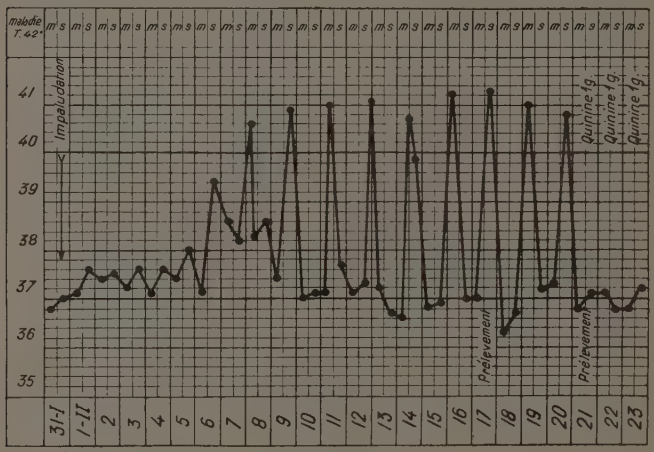


Fig. 7.

L'hématozoaire du donneur avait donc perdu, dès le lendemain, la faculté de réaliser un paludisme sans incubation. Etant donné, néanmoins, le rôle certain de cette souche, la recherche du phénomène méritait d'être poursuivie sur plusieurs générations de passages. Aussi le témoin précédent fut-il, à son tour, l'objet d'un prélèvement, le 31 janvier, après son 7e accès, et d'un passage chez *un témoin de seconde génération*, Mme Auz... Jeanne, qui présenta également une incubation de 6 jours suivie d'une courbe fébrile typique (fig. 7). De son côté, cette malade subit deux prélèvements, le 17 février (lors de son 8e accès) et le 21 février (après son 10e accès); *les deux témoins de troisième génération* offrirent, eux aussi, une incubation normale.

En conséquence, le déterminisme du phénomène chez le donneur avait donc disparu dès le lendemain et n'a pas encore pu être retrouvé dans les générations successives des passages.

Il résulte donc clairement de toute cette accumulation de documents qu'il s'était produit, chez le donneur, au déclin de son 9e accès, un concours de circonstances fugace chez lui et impossible à transmettre en série. Ce concours de circonstances avait permis au parasite de continuer directement son cycle schizogonique et pyrétogène dans des organismes nouveaux ; ceux-ci ont échappé ainsi totalement à ce stade préparatoire qu'est l'incubation. Spéculativement, un tel stade d'incubation ne saurait donc plus être considéré comme indispensable.

Deuxième partie : Discussion.

Pour aborder utilement la discussion de cette absence de toute incubation, il me paraît nécessaire de souligner tout d'abord que ce phénomène n'est certainement pas nouveau ; mais s'il a été vraisemblablement rencontré par quelques auteurs, il semble que ceux-ci ne lui aient accordé aucune attention particulière. C'est ainsi que H. Runge (3) note, sans y accorder d'intérêt spécial et sans donner le moindre détail susceptible de permettre une interprétation : « *Auch ich hatte Gelegenheit an meiner Reihe derartigen Fälle von Blutimpfmalaria genaue Untersuchungen über das Verhalten der Parasiten anzustellen. Es handelt sich hierbei stets um Tertiana. Bei 8 von 33 Fällen liessen sich bereits nach 24 Stunden Ringe im strömenden Blut nachweisen, und bei einigen Fällen kam es bereits nach der gleichen Zeit zu einem regelrechten Anfall* ». De la même manière, D. Paulian (4) écrit incidemment : « La fièvre qui apparaît dans les premières 24 heures après l'injection intraveineuse ne doit être considérée comme fièvre malarique que si elle est suivie d'accès réguliers et si l'on trouve le parasite dans le sang. Cette confirmation nous a été donnée quelquefois mais ordinairement l'incubation de la fièvre malarique dure 5 à 6 jours, et au contraire la fièvre précoce, dans les premières 24 heures, est une fièvre de choc ». En réalité, des quelques faits de ce genre figurant dans la littérature, tous n'ont pas une valeur égale et nous allons montrer que beaucoup d'entre eux sont pratiquement dépourvus de toute signification certaine. Dans ce domaine, en effet, diverses modalités de confusion ont joué dans le passé. Tout d'abord, tous les faits que j'ai pu retrouver ne concernent qu'un receveur unique présentant une absence d'incubation, ceci interdit toute possibilité d'analyse comparée. En second

lieu, plusieurs auteurs commettent l'erreur de confondre en un seul ensemble les primo-impaludations et les réimpaludations. D'autres expérimentateurs opèrent dans des régions où règne l'endémie palustre et où tout sujet doit être tenu pour suspect d'une infestation antérieure ignorée. Chez ces sujets, comme chez les réimpaludés, le premier clocher fébrile peut ne traduire que le début d'un réveil, sous l'influence d'une banale injection de sang, d'un paludisme latent. Par ailleurs, certains auteurs font rentrer dans le même domaine le paludisme après transfusions massives de sang, ce qui est à séparer soigneusement. Enfin, le terme même d'incubation a été employé avec des acceptations différentes. Il importe, dorénavant, de distinguer clairement tous ces faits, si l'on veut apporter un minimum d'homogénéité dans pareille analyse.

En ce qui concerne la définition de la période d'incubation, certains auteurs ont voulu donner la préférence à l'apparition des parasites dans le sang. Il en est ainsi, après M. F. Boyd et L. F. Coggeshall (5), de E. D. W. Greig et A. Neill (6), qui fixent : « *the termination of the incubation period by the first appearance of trophozoïtes in the peripheral circulation than by the first significant rise of temperature* ». En réalité, ce critère est inférieur au critère thermique et ce dernier a, par ailleurs, l'avantage d'une extériorisation infiniment plus facile.

Dans le cadre des définitions basées sur la courbe de température, A. Huguenin, en 1934, dans sa thèse d'Alger (7), a discuté les différentes interprétations de la littérature dont celle que j'avais adoptée en 1932. Si le point de départ de l'incubation est, sans contestation possible, le moment de l'inoculation, la fin peut en être diversement comprise. C'est qu'en effet, dans le paludisme spontané, la période des accès francs, période qui a la valeur d'une période d'état véritable, est précédée ordinairement d'une période d'invasion (essentiellement révélée par un cycle fébrile plus ou moins prolongé, avec son cortège de symptômes satellites) ; cette période d'invasion s'intercale ainsi classiquement entre la période des accès francs et l'incubation proprement dite ; cette dernière reste alors la période toute initiale et réellement muette. Dans le paludisme artificiel transmis par piqûre de moustique, le même schéma demeure valable ; en cas de transmission directe à la seringue, celui-ci pourrait encore rester valable pendant les premières années des passages en série ; mais ceci peut cesser de l'être à partir d'un nombre suffisant de passages, toute fièvre d'invasion pouvant pratiquement disparaître ; la période muette s'étend alors du moment de l'inoculation au premier accès franc. C'est ainsi que la souche de la Salpêtrière, il y a quelque 10 ans, ne donnait un 1er accès franc que deux semaines après l'inoculation et qu'après

que se fut dessinée une fièvre d'invasion durant 2 ou 3 jours. Peu à peu, cette dernière s'éteignait, en même temps que le 1er accès se produisait à une date passant du 14e au 6e jour après l'inoculation et que, parallèlement, l'intervalle des accès s'amenuisait au point de tomber au-dessous de 40 heures (*), la fièvre s'éloignant du type tierce sans prendre le type quotidien. Dans ces conditions, j'avais cru préférable d'entendre par incubation toute la période typiquement muette qui précède l'éclosion des accès francs. Cette définition, qui était également celle de Wagner Jauregg, est finalement celle qu'adopte à son tour A. Huguenin. Pratiquement c'est la seule légitime, car c'est la seule qui offrira l'unique base de comparaison fixe. Il est hors de conteste que la période des accès correspond au déclenchement régulier des cycles rythmés de libération des mérozoïtes et tout ce qui précède ces accès forme un tout, représentant l'élaboration, la mise en train, d'un pareil déclenchement. Rappelons que pour certains, Claus Schilling par exemple (8), si la période des accès correspond à la schizogonie dans le sang, la fièvre d'invasion correspondrait à la schizogonie dans les organes profonds, le sang contenant alors des anneaux mais aucune forme de segmentation. Cet auteur, qui prolongeait également la période d'incubation jusqu'à l'apparition du 1er accès franc, voulait distinguer comme *pré-incubation* la période précédant la fièvre d'invasion. Un autre travailleur de l'Institut Robert Koch, R. Wethmar (9), qui a étudié chez 100 sujets la fréquence de la fièvre d'invasion, sa durée, ses relations avec le mode d'inoculation, avec son jour d'apparition, avec les groupes sanguins, etc., englobe finalement, à son tour, la fièvre d'invasion dans l'incubation : « *Die Inkubationszeit der Malaria wäre somit die Summe aus Präinkubationszeit und Zeit des Anfangsfiebers, also die Zeit von der Impfung bzw. den Mückenstisch bis zum ersten typischen malarischen Anfall* ». En pratique, le mieux est donc bien de tenir pour contingente l'existence ou l'absence de la fièvre d'invasion et de ne faire terminer l'incubation qu'avec le déclenchement du 1er accès franc.

Cette base de comparaison adoptée, voyons rapidement quelques publications comprenant peut-être des faits analogues au nôtre. Dans la thèse déjà citée d'A. Huguenin (7), il semble qu'un de ses malades (Observation XVIII) ait commencé ses accès de fièvre tierce 2 jours après l'inoculation. Malheureusement, A. Huguenin, *qui expérimentait en Afrique du Nord*, n'a pas distingué par

(*) Ce dernier détail est intéressant à retenir car il suffit à ruiner toutes les théories qui voulaient lire dans les intervalles tierce, quarte (2 fois, 3 fois 24 heures) la signature du rôle des facteurs nycthéméraux dans le déclenchement des accès fébriles.

ailleurs *primo-impaludation et réimpaludation*. C'est ainsi que le sujet précédent avait subi, 20 jours auparavant, une première impaludation, restée vaine dit l'auteur ; qui oserait affirmer ce dernier point et en faire une base expérimentale ? La même cause d'erreur se retrouve pour d'autres sujets ; l'un d'entre eux avait même subi une première tentative d'impaludation à *Plasmodium malariæ* 56 jours plus tôt et *ce sujet qui avait reçu des injections de deux Plasmodium fut utilisé comme donneur de tierce* ! D'autres sujets encore étaient d'anciens paludéens considérés comme guéris. Il me semble plus qu'imprudent d'affirmer un échec d'impaludation ou une guérison sur le simple critère de l'examen sur lame négatif. Mieux vaut séparer, avec une intransigeance absolue, tout ce qui peut associer deux espèces et, d'autre part, tout ce qui est primo-impaludation véritable de ce qui n'est, ou peut n'être, qu'une réimpaludation. Une démonstration parfaite de ceci se lit dans le travail de A. Plehn (10) grâce à la remarque entre parenthèses du paragraphe suivant : « *Das eigentliche Infektionsfieber beginnt bei intra-venöser Injektion nach etwas 3-6 Tagen ; ausnahmsweise bereits nach ein-bis zweimal 24 Stunden (hier handelte es sich um Wiederimpfung) oder auch erst nach 10-15 Tagen* ». Toute observation qui ne respecte pas ces distinctions de base n'est plus à prendre en considération.

Dans son traité classique du paludisme, E. Marchoux cite (p. 194) une des références les plus anciennes (1899) d'impaludation artificielle, celle d'un mémoire publié en langue allemande par A. W. Elting (de Baltimore) (11) ; dans ses conclusions, le paragraphe 6 spécifie : « *das sich eine Malaria-Infection nach intravenöser Einspritzung von 3 cm³. Blut innerhalb 32 Stunden entwickeln kann* ». Ce cas paraît très comparable aux nôtres ; en réalité, il n'en est rien. Son sujet (R. G.), inoculé le 7 août à 11 heures, a bien présenté une petite élévation de température à 38°4 après un intervalle de 32 heures ; mais il s'agit là d'une petite fièvre d'invasion ; en effet, le premier accès franc (39°9) n'eut lieu que le 10 août à 20 heures ; les parasites apparurent à cette date dans le sang, alors qu'ils avaient fait défaut lors de la première élévation de température ; enfin et surtout, un autre sujet (C. K.), ayant été impaludé en même temps, à partir du même donneur et par la même voie intraveineuse, a présenté une incubation de 5 jours, son 1er accès n'ayant eu lieu que le 12 août à 10 heures. Il ne s'agit donc pas ici d'absence d'incubation.

Dans un travail de E. Cuboni et C. Milani (12), on lit que, lors de leurs inoculations de fièvre tierce, l'incubation fut de 4 à 22 jours par voie sous-cutanée et de 24 heures à 7 jours par voie intraveineuse. Cette dernière mention laisserait supposer qu'un ou

plusieurs de leurs sujets présentèrent, après inoculation intraveineuse, un paludisme sans incubation. Malheureusement, leur texte ne contient pas un seul des détails indispensables à l'analyse de ce fait qui ne semble pas avoir retenu, par ailleurs, leur attention.

L'absence d'incubation a été vue indiscutablement par contre, dans des conditions d'observation qui n'ont plus rien à voir avec les miennes. Il s'agit, non de l'inoculation de quelques centimètres cubes de sang, mais de grandes transfusions sanguines. C'est ainsi que Eustatziu et Jonesco (13) recherchant s'il existait des sujets, en particulier d'anciens paludéens, qui fussent réellement réfractaires, ont fait dans 25 cas des transfusions de 200 à 350 cm³ de sang à partir de sujets en cours d'accès. Dans ces conditions, ils ont pu observer l'éclosion d'un paludisme sans incubation ; plus précisément, il semble que si le prélèvement de sang était effectué pendant l'accès ou pendant les 2 ou 3 heures qui suivaient ce dernier, le 1er accès du sujet transfusé coïncidait avec le nouvel accès du donneur ; si le prélèvement avait lieu avant l'accès, le 1er accès du sujet transfusé était retardé de quelques heures sur l'accès correspondant du donneur. Mais, comme le soulignent eux-mêmes les auteurs, il ne s'agit plus ici d'une simple inoculation mais d'une « transmission » secondaire à un apport intraveineux d'une masse considérable de sang. Par ailleurs, Eustatziu et Jonesco opéraient en une région d'endémie palustre et sur des sujets ne rentrant pas dans le cadre de la primo-impaludation.

La même remarque s'applique aux recherches de Ciuca, Ballif et Vériu (14). Ces auteurs, ayant fait des inoculations de *Plasmodium vivax* avec des quantités de sang comprises entre 1/2 et 10 cm³ de sang notent que l'incubation s'étend de 5 à 16 jours. Ils ajoutent ensuite : « Les malades résistant spontanément ou à la suite de plusieurs inoculations de sang virulent de tierce étaient soumis à une transfusion de sang virulent (60 à 220 cm³) très parasité, provenant d'un malade du même groupe sérologique, en plein accès ou sans fièvre ». C'est alors qu'ils obtinrent un paludisme sans incubation. Ayant fait des transfusions analogues à six sujets considérés comme neufs (?), deux présentèrent une incubation normale, deux autres eurent un paludisme sans incubation ; il y eut échec chez les deux derniers. Tous ces travaux n'éliminent pas suffisamment, en pays d'endémie palustre, les risques d'un paludisme latent chez les sujets en expérience. Par ailleurs, il ne saurait être question de mettre sur le même plan des transmissions réalisées par des transfusions de plusieurs centaines de grammes de sang virulent avec des inoculations intraveineuses ou intramusculaires de quelques centimètres cubes de sang.

Après avoir cité encore un travail soviétique de L. I. Leisermann (15), où il est parlé de quelques cas ayant présenté une incubation d'un jour, mais où ne figurent pas suffisamment d'éléments d'appréciation, je ne poursuivrai pas plus longtemps cette discussion des travaux mentionnant peut-être des faits d'absence d'incubation, car je ne désire nullement revendiquer la priorité du phénomène. Il s'agissait simplement de montrer que ce dernier ne saurait être tenu pour légitime que dans des conditions d'observation très rigoureuses.

Quelles hypothèses de travail pourrait-on alors formuler pour expliquer cette absence de toute période d'incubation ? La réponse serait peut-être facile si l'on connaissait avec certitude ce qui se passe dans l'organisme humain au cours de l'incubation normale du paludisme. Certes, de nombreux auteurs ont proposé de transposer chez l'homme les intéressantes notions en cours d'acquisitions fragmentaires chez les oiseaux. Sans reprendre ces dernières, je rappellerai simplement que, dès 1934, G. Raffaele, étudiant *Plasmodium elongatum* chez les passereaux, insista sur la présence dans les organes internes de nombreux parasites dépourvus de pigment ; il vit en ceux-ci la première phase de développement des sporozoïtes dans l'organisme ; 2 ans plus tard, il défend la même thèse pour *Plasmodium relictum*. En 1937, *Plasmodium cathamerium* est l'objet d'observations identiques de la part de W. Kikuth et L. Mudrow (16), ainsi que *Plasmodium gallinaceum* avec S. P. James et P. Tate (17). Ces derniers auteurs, expérimentant avec la souche rapportée de Ceylan par E. Brumpt, décrivent ces formes non pigmentées comme les formes exo-érythrocytiques. E. Brumpt confirme les observations de James et Tate en montrant la filiation des faits. Tout ceci conduit Raffaele (18) à concevoir qu'à la suite de l'inoculation il y a d'abord formation de générations de schizontes non pigmentés dans des cellules réticulo-endothéliales. Ultérieurement, les nouveaux mérozoïtes vont, soit retourner dans d'autres cellules réticulo-endothéliales (*mérozoïtes histotropes*), soit au contraire pénétrer dans les hématies (*mérozoïtes hémotropes*) ; ces derniers parasites, devenus endo-érythrocytiques, vont acquérir la surcharge pigmentaire (conséquence de la destruction hémoglobinique) ; ce sont les formes parasitaires « classiques ».

Par analogie, on a proposé d'admettre un cycle comparable chez l'homme et Raffaele, chez des paralytiques généraux inoculés avec *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium falciparum*, croit avoir retrouvé, par ponction de la moelle osseuse, des formes parasitaires non pigmentées. Mais la phase primaire, réticulo-endothéliale,

du paludisme humain, reste encore à édifier sur des bases inattaquables. Dans l'affirmative, ce serait ce stade qui aurait été supprimé chez nos deux receveurs, les mérozoïtes du donneur ayant pu esquiver l'étape intermédiaire normale des mérozoïtes histotropes pour conserver la possibilité de donner naissance, sans solution de continuité, aux mérozoïtes hémotropes.

Quoi qu'il en soit de ces conceptions théoriques, il resterait toujours à trouver une cause expliquant l'anomalie d'évolution. Dans les transfusions sanguines, on peut faire intervenir la quantité considérable de parasites introduits d'un coup. Leur nombre peut évidemment excéder nettement le classique *nombre critique* de R. Ross et J. G. Thomson (19). On sait que ces auteurs avaient conclu de leurs numérations que, pour qu'un accès éclatât, il fallait que le sang contînt par millimètre cube, un nombre de parasites de l'ordre de 1.500 pour *Plasmodium falciparum*, de 500 pour *Plasmodium vivax* et de 150 pour *Plasmodium malariæ*. Si je fais personnellement toutes réserves sur la grandeur et même le rôle du « nombre critique », malgré certaines précisions récentes de M. F. Boyd (20), je crois cependant très volontiers qu'une introduction réellement massive de parasites puisse être le point de départ direct des accès. Mais ceci ne saurait plus jouer lors de l'introduction de quelques centimètres cubes de sang. Voudrait-on admettre cependant que la densité d'infestation sanguine de mon donneur avait acquis une importance extraordinaire, que l'on ne comprendrait plus qu'ayant donné naissance le 12 janvier au phénomène, elle s'y refusât dès le 13 janvier.

Notons, par ailleurs, pour le mécanisme de l'accès fébrile lui-même, que les théories incriminant un intermédiaire humoral peuvent se concilier avec une transfusion mais non avec l'inoculation de quelques centimètres cubes. Notons encore que ce phénomène d'absence d'incubation, chez un sujet vierge de toute infestation antérieure, s'oppose formellement aux conceptions défendues par Abrami et Sénevet (21), par M. Aynaud (22) et discutées par P. Carnot (23), qui font de l'accès paludéen une manifestation anaphylactique au sein d'un organisme qui se serait sensibilisé pendant la période d'incubation.

Indépendamment de la question de dose, on aurait pu faire jouer un rôle éventuel aux médicaments reçus antérieurement par le donneur. J'ai fouillé dans ce sens les antécédents du sujet, mais rien ne me paraît pouvoir être retenu à ce point de vue.

Rappelons que le rôle de la présence ou de l'absence d'une impaludation antérieure, comme le rôle de la voie d'inoculation (intraveineuse ou intramusculaire), ne semblent pas pouvoir retenir

l'attention, étant donné que mes deux receveurs réalisaient précisément des conditions inverses à ces deux points de vue. Leur responsabilité paraît hors de cause, alors que celle du donneur paraît évidente malgré la loi que A. Plehn (10) mettait en exergue : « *Die Infektion macht der Parasit, das Krankheitsbild macht der infizierte Mensch* ».

Rappelons clairement, dans un ordre d'idées différent, que tout ce que j'envisage ici ne s'applique qu'au paludisme transmis par les mérozoïtes. Dans l'impaludation par moustiques, l'anomalie d'incubation que l'on discute et sur laquelle est revenu récemment P. G. Shute (24), est au contraire une prolongation excessive.

Le déterminisme intime du phénomène paraît donc devoir être encore réservé. Peut-être pourrait-il être opposé à une anomalie d'évolution inverse qu'il m'a été donné de décrire en 1933 (25) : le phénomène de l'extinction spontanée des accès transmissible en série à la première génération des receveurs. Ce phénomène apparaît, en première approximation, comme le négatif de l'absence d'incubation. Mais il est préférable de s'abstenir actuellement de forcer les hypothèses et mieux vaut réserver un nouvel effort d'analyse pour le jour où le phénomène d'absence de toute incubation pourra être à nouveau rencontré dans le paludisme thérapeutique.

Références bibliographiques

(1) Mollaret (P.) et Schneider (J.). — Contribution à l'étude de la paludothérapie. Action d'un médicament gamétocide dans le paludisme thérapeutique. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1939, XXXIII, n° 2, pp. 207-211.

(2) Mollaret (P.). — L'injection de sang comme procédé de déclenchement des accès dans les échecs ou les arrêts du paludisme thérapeutique. *Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie*, 1933, CXIII, 20 mai, p. 299.

(3) Runge (H.). — Neuzeitliche Probleme der Malariaforschung. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1936, LXII, n° 46, pp. 1869-1872.

(4) Paulian (D.). — Les résultats immédiats et lointains de la malariothérapie en syphiligraphie. Discussion des échecs. *Archives dermato-syphiligraphiques de la Clinique de Saint-Louis*, 1932, IV, n° 3, pp. 301-325.

(5) Boyd (M. F.) et Coggeshall (L. T.). — A resume of studies on the host-parasite relation in malaria. *Acta Conventus tertii de malariæ morbis*. Amsterdam, 1938, pp. 292-311.

(6) Greig (E. D. W.) et Neill (A.). — Observations on the incubation period in cases of induced malaria. *The Journal of tropical Medicine and Hygiene*, 1939, XLII, n° 21, pp. 325-328.

(7) Huguenin (A.). — Le paludisme d'inoculation. Etude clinique et expérimentale. *Thèse d'Alger*, 1934.

(8) Schilling (C.). — Die Malariabehandlung der Paralyse. *Vortrag aus dem deutschem Kolonialkongresz*, 1924.

(9) Wethmar (R.). — Ueber Anfangsfieber und Inkubation bei der Impfmalaria und der spontanen Malaria. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1928, LIV, n° 20, pp. 826-828.

(10) Plehn (A.). — Beobachtungen bei Paralytikermalaria. *Archiv für Schiffs- und Tropen-Hygiene*, 1925, XXIX, n° 2, pp. 56-67.

(11) Elting (A. W.). — Ueber Malaria nach experimentellen Impfungen. *Zeitschrift für klinische Medizin*, 1899, XXXVI, n° 5-6, pp. 491-526.

(12) Cuboni (E.) et Milani (C.). — Inoculazione della malaria nell' uomo ed immunita antimalarica. *Bollettino dell'Istituto sieroterapico milanese*, 1931, X, n° 5, pp. 225-236.

(13) Eustatziu et Jonesco. — Contribution à l'étude de l'accès de malaria et considérations qu'on en peut tirer pour la malariothérapie. *Archives roumaines de Pathologie expérimentale et de Microbiologie*, 1929, II, n° 2-3, pp. 324-338.

(14) Ciuca, Ballif et Veriu. — Immunité dans le paludisme expérimental. *Archives roumaines de Pathologie expérimentale et de Microbiologie*, 1930, III, n° 2, pp. 209-229.

(15) Leisermann (L. I.). — Die experimentelle Malaria beim Menschen. *Archiv für Schiffs- und Tropen-Hygiene*, 1932, XXXVI, n° 12, pp. 650-671.

(16) Kikuth (W.) et Mudrow (L.). — Die endothelien Stadien der Malariaparasiten in Experiment und Theorie. *Zentralblatt für Bakteriologie*, 1938, CXLII, n° 3-4, pp. 113-132.

(17) James (S. P.) et Tate (P.). — Preparations illustrating the recently discovered cycle of avian malaria parasites in reticulo-endothelial cells. *Transactions of the Royal Society of tropical Medicine and Hygiene*, 1937, XXXI, juin, pp. 4-5.

(18) Raffaele (G.). — La fase primaria dell' evoluzione monogonica dei parasiti malarici. *Rivista di Malariologia*, 1938, XVII, n° 5, pp. 331-343.

(19) Ross (R.) et Thomson (D.). — Some enumerative studies on malarial fever. *Annals of tropical Medicine and Parasitology*, 1910, IV, n° 3, p. 267-312.

(20) Boyd (M. F.). — The threshold of parasites density in relation to clinical activity in primary infections with *Plasmodium vivax*. *The american Journal of tropical Medicine*, 1938, XVIII, n° 5, pp. 497-503.

(21) Abrami et Sénevet. — Recherches sur la pathogénie du paludisme à *Plasmodium falciparum*. Rôle de l'immunité. La réaction schizontolytique. Mécanisme des rechutes *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1917, 16 mars, pp. 519-534.

(22) Aynaud (M.). — Contribution au mécanisme de l'accès palustre. *Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie*, 1918, LXXXI, 11 mai, pp. 485-486.

(23) Carnot (P.). — Sur la schizontolyse au cours de l'accès palustre. Action du sérum, des leucocytes, des extraits spléniques. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, 1917, LXXX, 28 juillet, pp. 685-689.

(24) Shute (P. G.). — Protracted incubations periods in indigenous cases of malaria in England. *The Journal of tropical Medicine and Hygiene*, 1939, XLII, n° 14, pp. 201-204.

(25) Mollaret (P.). — Sur le phénomène d'extinction spontané des accès du paludisme thérapeutique. La possibilité de sa transmission en série à la deuxième génération de sujets inoculés. *Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie*, 1933, CXIII, 20 mai, pp. 300-302.

SUR LES COCCIDIES DES SANGLIERS

Par W. YAKIMOFF et S. MATSCHOULSKY

La littérature contemporaine ne possède qu'un seul travail sur les coccidies du sanglier (*Sus scrofa*), appartenant à Yakimoff et Matikachwili, 1932. Ces auteurs trouvèrent chez un exemplaire du Jardin Zoologique de Leningrad *Eimeria debliecki* Douwes, 1921. Les dimensions des oocystes sont de : 17,5-23,0 μ × 12,0-17,5 μ, en moyenne 20,75 μ × 15,21 μ; les dimensions des spores sont les suivantes : 11-12,0 μ × 6,0-6,6 μ celles des sporozoïtes 6,5 μ × 4,0 μ. Nous n'avons point vu de corps résiduel dans l'oocyste.

En 1938 nous examinâmes à plusieurs reprises les excréments de deux sangliers du Jardin Zoologique de Leningrad ; tous deux avaient en grand nombre des oocystes de coccidies.

Les oocystes étaient de deux types *a* et *b*.

Type a. — Les oocystes sont légèrement oviformes, plus rarement ronds, entourés d'une enveloppe à double contours et transparents (épaisseur 0,8 μ), sans micropyle, pointus.

Les dimensions des oocystes sont les suivantes : 14,7-18,9 μ × 12,6-14,7 μ, en moyenne 16,8 μ × 14,0 μ, les plus grands 18,9 μ × 14,7 μ, les plus petits 14,7 μ × 12,6 μ, les plus fréquents 16,8-14,7 μ. Formindex 1 : 0,75-0,87, en moyenne 1 : 0,83, le plus fréquent 1 : 0,87.

La sporulation se produit à une température de 15°-20°, en 6 à 7 jours, les oocystes contiennent quatre spores ovales, de 5,9-8,4 μ × 4,2-5,2 μ et de deux sporozoïtes. Il n'y a pas des corps résiduels ni dans les oocystes mêmes, ni dans les sporocystes.

Type b. — On rencontre plus fréquemment des oocystes de ce type. Ils sont de forme ovale-cylindrique et ovale-oblongue, rare-

ment ronde. L'enveloppe des oocystes est à double contours (épaisseur 1 μ). Il n'y a pas de micropyle, leur couleur est jaune pâle.

Nous mesurâmes les dimensions de 71 oocystes, celles-ci étaient de : 18,9-31,5 μ × 14,7-21,0 μ, en moyenne 24,8 μ × 18,2 μ, les plus grands oocystes mesuraient 31,5 μ × 18,9 μ, les plus petits 18,9 μ × 14,7 μ, les plus fréquents 25,2 μ × 18,9 μ. Formindex 1 : 0,57-0,90, en moyenne 1 : 0,73, les plus souvent 1 : 0,65.

La sporulation dura plus longtemps que celle des oocystes des coccidies du premier type. Dans les oocystes se développèrent quatre spores ovales ou en lancette, dont les dimensions étaient de 12,6-14,7 μ × 3,2-5,3 μ et deux sporozoïtes. En mûrissant les oocystes présentent une double granule polaire. Il n'existe pas de corps résiduel dans les oocystes.

Le premier type rappelle à *Eimeria perminuta* D. Henry, 1931, et le second à *E. debliecki* Douwes, 1921.

Bibliographie

1931. Henry (D.). — A study of the species of *Eimeria* occuring in swine. *Univ. Calif. Publ. Zoology*, t. XXXVI, pp. 115-126.

1936. Yakimoff (W. L.), Baskakoff (W. P.), Gousseff (W. F.), Matschoulsky (S. N.), Mizkewitsch (W. J.), Rastegaieff (E. F.) und Keschner. — Zur Schweinekokzidiose in Russland (U. S. S. R.). *Berl. tier. Wochenschrift*, nº 22, S. 358.

1932. Yakimoff (W. L.) und Matikaschwili (I. L.). — Sur la coccidie du porc sauvage. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, décembre, pp. 1046-1048.

CONSIDÉRATIONS AU SUJET DU SÉRO-DIAGNOSTIC DE LA TRYPANOSOMIASE

Par M. Van den BRANDEN

K. Landsteiner et J. Van der Scheer signalent avoir obtenu des réactions de fixation du complément, ainsi que des réactions de floculation positives (réaction de Sachs-Georgi) d'une part, chez des lapins infectés expérimentalement de *Trypanosoma equiperdum* et, d'autre part, chez des lapins injectés avec les mêmes trypanosomes tués.

Dans une série d'expériences, les auteurs ont inoculé à des lapins 1 cm³ de sang de rat trypanosé, dilué au cinquième. Dans une autre série d'expériences, ils ont donné à des lapins, à des intervalles de 4 à 7 jours, par injection intraveineuse, 3 cm³ 5 d'une émulsion contenant 6 à 7 mg. de trypanosomes desséchés. Dans les deux

expériences, ils ont utilisé, soit l'antigène extrait alcoolique de trypanosomes, soit l'antigène extrait cholestériné de cœur de bœuf.

Chez les animaux injectés avec des trypanosomes tués, la réaction de fixation du complément, ainsi que la réaction de floculation (Sachs-Georgi), devenaient fortement positives, après 3 à 4 injections. Par contre, chez les lapins infectés, les résultats positifs furent moins réguliers. Toutefois, les pourcentages des réactions de Bordet-Wassermann se montrèrent plus élevés avec l'antigène artificiel qu'avec l'antigène alcoolique de trypanosomes. Les auteurs attribuent ce résultat au fait que ce dernier antigène ne renferme pas de cholestérol.

Notons que C. H. Browning et M. I. Kenzie ont démontré que chez le lapin trypanosé, les résultats des réactions de fixation du complément et des réactions de floculation, varient suivant l'espèce de trypanosome inoculé à l'animal.

Ch. Van Goidsenhoven et F. Schoenaers ont obtenu une réaction de fixation du complément positive, chez une jument, déjà à partir du 7e jour après l'inoculation d'une souche de *Trypanosoma equiperdum*.

Comme nous avions à notre disposition des lapins infectés depuis de nombreux mois de *Trypanosoma brucei* nous avons effectué des réactions de fixation du complément en nous servant, soit de l'antigène extrait alcoolique de *Trypanosoma brucei*, soit de l'antigène Bordet-Ruelens, qui est un extrait alcoolique cholestériné de cœur de veau.

L'antigène « trypanosomes » a été préparé selon la technique de Mohler, Eichhorn et Buck. Les Trypanosomes *brucei*, isolés par centrifugation fractionnée du sang citraté de rats infectés, sont lavés deux fois en eau salée à 8,5 o/o, réunis en culot par une dernière centrifugation et émulsionnés dans deux fois leur volume d'un mélange, à parties égales, de glycérine pure et neutre et d'eau salée physiologique.

La fixation du complément a été établie aux doses de o cm³ 2 de sérum inactivé à 56°, pendant 45 minutes, et aux doses de o cm³ 05 et de o cm³ 025 d'antigène préparé comme il est dit ci-dessus.

Dans tous les essais, nous avons pris comme témoins le sérum de lapins normaux.

La durée maxima de l'infection par *Trypanosoma brucei* chez les lapins est de 58 jours. Pour tenir les animaux en vie au delà de cette limite, tout en entretenant l'infection, nous avons eu recours à l'artifice suivant que nous avons déjà utilisé pour d'autres essais : les animaux recevaient de petites doses de néo-antimosan antimonial trivalent-pyrocatéchine-disulfonate de soude (Fouadine), dès que leur état général laissait à désirer.

Les animaux trypanosés étaient en bon état général au moment des prises de sang.

Il nous a paru nécessaire de faire les réactions sur des animaux infectés depuis un certain temps, afin que ceux-ci puissent élaborer des réagines dans leur sang.

L'expérience nous a prouvé que les sérums de cobayes et de rats blancs, infectés de *Trypanosoma brucei*, — les premiers depuis 12 jours et les seconds à l'acmée de l'infection, — donnaient tous des réactions de fixation du complément négatives, aussi bien avec l'antigène spécifique, qu'avec l'antigène artificiel.

Le sérum de lapins infectés de *Trypanosoma brucei* a donné 11 résultats positifs sur 12, soit environ 91 o/o et une réaction anticomplémentaire par l'emploi de l'antigène extrait alcoolique de *Trypanosoma brucei*. Faisons remarquer que le lapin, dont la réaction était anticomplémentaire a donné, 15 jours après, une réaction nettement positive.

Nous pouvons donc dire que, dans nos essais, nous avons obtenu, en réalité, 100 o/o de résultats positifs.

Par contre, le sérum des lapins trypanosés n'a pas donné de fixation du complément positive avec l'antigène artificiel, en l'espèce l'antigène Bordet-Ruelens et les lapins non trypanosés n'ont réagi ni avec l'antigène trypanosomes, ni avec l'antigène artificiel.

*
* *

Quatre des 12 lapins infectés de Trypanosomes *brucei* et qui donnaient une réaction de Bordet-Wassermann positive avec l'antigène spécifique, ont été traités au Moranyl (309 « Fourneau »). Ils ont reçu notamment trois injections intraveineuses hebdomadaires de 0 g. 25 du produit. Trois semaines après la dernière dose, le Bordet-Wassermann était négatif chez les quatre animaux.

Il est donc possible de modifier, chez le lapin trypanosé, le résultat de la réaction de fixation du complément, à l'aide d'un traitement approprié.

*
* *

Dans la suite, nous avons voulu nous rendre compte des réactions des lapins trypanosés avec un antigène non spécifique. Nous avons employé un extrait alcoolique de *Trypanosoma equiperdum*.

Des huit animaux infectés de *Trypanosoma brucei*, 75 o/o ont accusé un Bordet-Wassermann nettement positif avec l'antigène trypanosomes *equiperdum*.

*
* *

Les résultats de nos expériences permettent d'entrevoir la possibilité d'appliquer la réaction de fixation du complément au dia-

gnostic de la trypanosomiase humaine, ainsi qu'au pronostic de la maladie pendant le traitement.

L'emploi d'un antigène spécifique pour le séro-diagnostic de la trypanosomiase humaine se heurte, en effet, à la difficulté de préparer un antigène convenable, le sang des animaux de laboratoire infectés de *Trypanosoma gambiense* étant trop peu riche en protozoaires.

Bibliographie

1. *Journal of Experimental Medicine*, 1927, t. XLV, p. 464.
2. *Journal Path. and Bacter.*, 1911, t. XV, p. 182.
3-4. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 30 juin 1939, t. XIX, n° 2, p. 245 et n° 4, décembre 1939, t. XIX, p. 595.

ÉTUDE SUR LE SYNDROME DÉPIGMENTATION-ŒDÈME AU KASAI

(Première partie).

Par G. PIERAERTS

Le syndrome dépigmentation-œdème est une vieille et lamentable connaissance des médecins d'Afrique centrale. Si vieille et si lamentable qu'il se fait rare dans nos dispensaires, car l'expérience a appris aux noirs que nous étions désarmés vis-à-vis de lui. Ils l'appellent « diboba » et ils en ont peur. Depuis quelques années le personnel médical itinérant le signale de plus en plus fréquemment. Moi-même, dans les villages, j'ai été assailli parfois de requêtes, et toutes étaient les mêmes : « Notre terre est mauvaise, notre terre est maudite. Nos enfants éclaircissent, gonflent et meurent », et j'étais prié d'intervenir auprès des autorités qualifiées et d'obtenir pour mes interlocuteurs l'autorisation de s'installer ailleurs. Je ne les ai pas toujours crus, car ces requêtes ont rarement des motifs aussi simples — mais je les ai crus souvent, parce que souvent ils m'ont montré ces enfants bouffis, geignants, d'un jaune sale, étrange, qui sont si tristement assis devant les huttes et dont tout le monde sait qu'ils vont mourir.

Un jour, un noir m'a dit — il parlait de la vague épidémique de Trypanosomiase d'il y a 20 ou 30 ans —. « En ce temps-là, tu n'aurais pu approcher des villages tant était forte l'odeur des cadavres en décomposition. C'étaient les derniers survivants de familles éteintes qui mouraient à leur tour et que personne n'enterrait.

Vous êtes venus avec vos seringues et vos remèdes. On ne meurt plus de maladie du sommeil. Mais à quoi cela aura-t-il servi si nos enfants doivent tous périr de « diboba » ?

C'est sur ces entrefaites que j'ai entamé les investigations dont l'état actuel fait l'objet de ce travail.

Elles ont porté exclusivement sur des sujets observés dans leur milieu naturel — en particulier, sur les Bakwa-Meta, population de race Lulua du Sud du Territoire de Luluabourg, district de Kasai.

Définition.

Les mots « Diboba » (de Kuboba = mûrir, ou mieux blettir) et « Ditoka » (de Kutoka = blanchir) servent en langue tshiluba à désigner une maladie qui, à sa période préagonique est appelée « N'zadi » (= eau, en langue tshitshok) par allusion à la diarrhée terminale, ou « lupusu » (= pustule, en langue tshiluba) par allusion à l'érosion anale.

Cette maladie est caractérisée par une dépigmentation des téguments, une anémie ortho ou hypochrome, de la myocardie, des œdèmes et enfin par des troubles digestifs aboutissant à la diarrhée incoercible et à la mort.

Répartition.

Le « diboba » est, dans une certaine mesure, saisonnier. Pendant 8 mois de l'année, de janvier aux premiers jours de septembre, il ne se manifeste que d'une façon sporadique. On en trouve ici et là un cas franc, tantôt homme, tantôt femme, tantôt enfant. Encore succède-t-il alors très souvent à une maladie chronique quelconque, souvent intestinale. D'autres fois, c'est un abandonné, un insociable affamé qui est atteint. *A ce moment de l'année, le « diboba » est la maladie des misérables.*

Mais déjà, au cours de juillet, il n'est pas difficile de relever dans certains groupements les premières atteintes, encore frustes, du « diboba » épidémique qui n'éclatera que deux mois plus tard, en septembre, se développera en octobre et novembre et s'atténuera en décembre.

Cette fois, il porte un ordre principal sur une classe d'âge : les enfants, garçons et filles, du sevrage à la puberté. J'ai vu atteintes quelques femmes adultes, jamais d'homme et jamais de nourrisson à la mamelle.

Surtout cette fois, *il porte sur des sujets de toutes conditions* ;

j'ai pu faire une enquête serrée pour établir ce point, et j'ai obtenu des renseignements dignes de foi à propos de 71 petits malades.

16 d'entre eux, dont 13 orphelins de mère étaient des sous-alimentés, médiocrement soignés.

Mais 55 d'entre eux, au contraire, dont 40 orphelins de mère étaient bien soignés, et faisaient partie de familles bien portantes, l'entourage affirmait qu'ils mangeaient à leur faim.

Il m'est impossible de déterminer l'étendue géographique de la maladie. Je l'ai rencontrée surtout dans la savane boisée des Territoires de Luluabourg, de Dimbelenge et Dibaya, en pays de sable gris.

Symptomatologie.

1° *Dépigmentation.* — Tout le monde sait que les noirs « pâlissent », si paradoxal que cela paraisse : sous l'influence d'une émotion ou d'une maladie, le sang se retire de leur face qui passe du brun chocolat au gris cendré, teinte naturelle du pigment mélanique.

Dans le « diboba » il s'agit d'un phénomène tout différent : c'est le pigment lui-même qui est modifié. Les téguments prennent une couleur marron de plus en plus claire, puis ocre, puis enfin jaune sale, à la période terminale. Très souvent cette altération s'amorce à la face et même à une portion de la face ; c'est ainsi que certains petits malades présentent autour des narines une tache claire, en papillon, nettement visible.

Mais c'est surtout par son effet sur les cheveux que la dépigmentation est frappante. Au début de la maladie ils prennent un aspect de varech séché, et plus tard, de foin. Ils peuvent alors se raréfier à l'extrême et se défriser, le petit malade ayant le crâne couvert d'une espèce de duvet couleur poussière, ou au contraire, garder leur abondance et leur crépelure primitives. Dans ce dernier cas, la dépigmentation s'accentuant toujours, la chevelure atteindra au dernier stade le jaune délavé de la paille de seigle. Les cils, les sourcils et éventuellement, les poils pubiens subissent une évolution analogue.

Pour objectiver ce processus, prélevez au ras du cuir chevelu d'un de vos malades un tortillon de cheveux ; étirez-le en l'écrasant entre deux lames. S'il est assez long et si la maladie a évolué assez rapidement, vous verrez nettement sombre la portion distale, datant de l'état de bonne santé, et claire la portion proximale, celle qui a poussé depuis la maladie. Inversement, si le sujet guérit, la base du cheveu poussée depuis l'amélioration est noire et contraste

avec l'extrémité distale qui cette fois est claire. A la loupe, la chose est extrêmement démonstrative.

Il est difficile d'affirmer que la dépigmentation commence en règle par les cheveux. C'est l'impression qu'elle donne, mais une altération dans la teinte de la chevelure est immédiatement visible puisqu'elle devrait être normalement d'un noir de jais. Une altération dans la teinte de la peau, au contraire, est moins visible puisqu'il existe normalement d'individu à individu une gradation allant du noir au marron très clair.

2° *Anémie.* — L'anémie est ortho ou hypochrome, mais les variations individuelles de l'indice sont importantes. Elle est normoblastique et caractérisée par une absence remarquable de signes de régénération sanguine : grande rareté des normoblastes, des hématies nucléées, faible polychromatophilie, réticulocytose plutôt inférieure à la normale. Cette faiblesse de la réaction médullaire se traduit également dans la formule leucocytaire, qui est à peu près normale, avec tendance à la mononucléose seulement chez les sujets actuellement infectés de paludisme en évolution. Il n'y a guère de formes jeunes de la lignée myéloïde et en particulier, il n'y a d'éosinophilie franche que chez une minorité de sujets.

Je n'ai pas observé de diathèse hémorragique et je ne l'ai pas recherchée.

3° *Myocardie.* — Les bruits cardiaques sont précocement altérés. Ils sont mous, mal frappés, souvent remplacés par des souffles anémiques — systoliques, siégeant à la pointe, ou plus souvent le long du bord gauche du sternum — le souffle jugulaire est constant.

Le stade suivant est celui du cœur myocardique, globuleux, dilaté, battant rapidement et soulevant largement à chaque pulsation la mince paroi thoracique qui le recouvre. A ce moment s'ajoutent souvent aux bruits préexistants les souffles diastoliques intenses de l'insuffisance des orifices artériels. C'est la dilatation qui fait son œuvre. Ces palpitations sont très marquées et très fortement ressenties par les malades, qui les appellent « Kankunku » et s'en plaignent vivement. Elles effrayent beaucoup les parents qui, à force de voir battre sous la poitrine nue et maigre de leur enfant ce cœur tumultueux, y situent le siège principal de la maladie. Naïvement ils couvrent de scarifications la région précordiale, scarifications qui ont un avantage inattendu : au cours d'un examen elles attirent immédiatement l'attention du médecin sur un « diboba » actuel ou passé.

4° *Œdème.* — L'œdème est statique. Cela est prouvé par ce symptôme que les parents relatent souvent : le matin au réveil, une des joues du malade, celle qui était tournée vers le sol, est gonflée (les négrillons dorment sur le côté, le bras sous la tempe et ne se retournent guère au cours de la nuit).

A ce moment il est bien rare de ne pouvoir provoquer, par pression du doigt sur la lame tibiale, un léger godet visible à jour frisant.

Plus tard la maladie continuant à évoluer, le godet deviendra de plus en plus net. Lorsque l'œdème en botte a envahi les deux jambes, *a fortiori* lorsqu'il infiltre les organes génitaux et la paroi abdominale, la fin est proche.

Il est de règle que d'autres troubles emportent le malade avant qu'il ait pu développer des épanchements dans les grandes séreuses.

Pendant toute la durée de cette évolution la face apparaît bouffie, mais elle n'est franchement œdématiée que dans les jours qui précèdent la mort.

5° *Troubles digestifs.* — Il est assez commun que l'éclosion du syndrome « diboba » soit consécutif à une longue période d'entérocolite. C'est presque la règle pour les cas francs sporadiques rencontrés pendant les 8 premiers mois de l'année. Au contraire, cela est rare pour les malades en série de septembre à décembre, qui généralement n'accusent à ce point de vue que des épisodes diarrhéiques fugaces, communs dans de ce pays où personne, en pratique, n'est exempt d'ankylostomiase.

Par contre les mères — car ce sont elles qui ont la parole en l'occurrence — insistent spontanément sur les troubles actuels de l'appétit chez leurs enfants malades : « Malgré notre insistance, il ne mange presque pas » disent-elles, ou encore : « il consent à manger un peu de pain de manioc, mais refuse le condiment » (le condiment à cette saison est fait de pousses vertes cuites à l'huile de palme).

Elles ont aussi une expression qui revient très souvent dans leur bouche et qui dit bien ce qu'elle veut dire : « Les aliments ne se fixent pas dans son ventre ; à peine les a-t-il avalés qu'il les rejette par l'anus ». Autrement dit les malades ont de la diarrhée post-prandiale et dans leurs selles, on reconnaît les aliments non digérés. Cette affirmation revient, sans qu'on la sollicite, avec une fréquence remarquable.

Tels sont les symptômes digestifs de la période d'état. Mais ils s'aggravent au fur et à mesure que progresse la maladie : la diarrhée, de post-prandiale qu'elle était, devient continue et inflammatoire et précipite une évolution dont l'entourage avait déjà désespéré.

Cette diarrhée, au moment où les œdèmes gagnent de jour en jour, où le petit malade ne parvient plus qu'à se traîner, est particulièrement impérieuse et épuisante.

C'est elle qui au tout dernier stade, provoque l'ulcération rectale que les noirs connaissent comme le signe prémonitoire de la mort, et qui les a tant frappés qu'ils nomment parfois toute la maladie du nom de ce seul symptôme.

6° *Autres symptômes.* — Un examen forcément sommaire ne m'a guère permis de découvrir un trouble constant différent de ceux que je viens de décrire.

Parmi les malades du « diboba » il n'y a guère plus de sujets atteints d'hypertrophie de la rate ni du foie que parmi les sujets normaux, pas plus de paludisme en activité, pas plus d'adénites, pas plus de troubles pulmonaires.

Depuis l'apparition de la diarrhée inflammatoire jusqu'au moment où s'installe l'algidité terminale les sujets semblent être fébriles. Toutefois, les conditions dans lesquelles ont été faites mes observations ne me permettent pas d'affirmer ce point avec certitude.

La ponction ganglionnaire pratiquée chez tous les porteurs de ganglions n'a fait dépister parmi eux aucun trypanosé.

L'examen systématique des urines ne m'a permis de découvrir qu'une albuminurie franche sur une centaine de sujets.

Je n'ai jamais observé de névrite, de myélite, ni de troubles cérébraux. Je n'ai jamais observé d'érythème, ni d'éruption d'aucune espèce. Les plus misérables des malades, au dernier stade de leur évolution, présentent une fragilité de la peau qui se macère aux orifices naturels, et qui, distendue par l'œdème, semble s'écailler.

La malpropreté, la fumée et la chaleur du feu contre lequel les malades sont blottis, semblent conditionner l'apparition de ces lésions qui sont communes à tous les agonisants d'Afrique. Je ne pense pas qu'on puisse parler ici de « lésions cutanées ».

Relations entre les symptômes.

En cours de travail, j'ai acquis la conviction que myocardie, œdème et troubles gastro-intestinaux sont sous la dépendance étroite de l'anémie dont ils ne constituent que des épiphénomènes.

La chose est à tout le moins évidente en ce qui concerne la myocardie ; elle est aisément démontrable en ce qui concerne l'œdème : si, considérant les 80 malades dont l'observation figure dans les tableaux ci-après nous les répartissons en 4 groupes d'après l'intensité de leurs œdèmes, et si pour chacun de ces groupes nous calcu-

lons le taux moyen de l'hémoglobine, nous obtiendrons les valeurs suivantes :

Groupe 0 (15 malades).	Pas d'œdème	Hg : 62,4
Groupe 1 (30 malades).	A la lame tibiale, godet visible à jour frisant	Hg : 50,1
Groupe 2 (19 malades).	A la lame tibiale, godet très net.	Hg : 43,4
Groupe 3 (16 malades).	Œdème à godet net intéressant, outre la lame tibiale, au minimum les malléoles et le dos du pied	Hg : 42,4

Le parallélisme entre anémie et symptômes gastro-intestinaux est moins facile à remarquer. D'abord ces symptômes sont purement subjectifs et les renseignements obtenus à leur sujet par l'interrogatoire sont forcément inégaux. Ensuite et surtout, il est difficile de faire la part de ce qui revient aux troubles primitifs, antérieurs au « diboba » et à ceux qui semblent être la conséquence de cette maladie. Les premiers sont inconstants : nous avons déjà dit qu'ils se rencontraient surtout dans les cas sporadiques des 8 premiers mois de l'année. Il s'agit alors, presque toujours, de longs épisodes de diarrhée non spécifique, qui ont précédé l'apparition de l'anémie et accompagneront son évolution jusqu'à l'exitus. Les seconds sont constants ; ils sont surtout gastriques : vomissements, inappétence, diarrhée post-prandiale (la diarrhée inflammatoire ne se produisant que secondairement) et n'apparaissent que lorsque l'anémie est nettement caractérisée.

L'anémie et ses manifestations secondes : myocardie, œdème, troubles digestifs, constituant en fait un seul symptôme, peut-on admettre qu'il évolue parallèlement au deuxième symptôme qu'est la dépigmentation ? Ici je serai beaucoup moins affirmatif.

Certes, si reprenant nos 80 malades, nous les répartissons cette fois d'après l'intensité de leur dépigmentation en 4 groupes, nous obtiendrons pour chacun de ces groupes les valeurs suivantes d'hémoglobine :

Groupe 0 (4 malades).	Pas de dépigmentation	Hg : 58,5
Groupe 1 (42 malades).	Dépigmentation moyenne des cheveux *ou* de la peau (pas des deux).	Hg : 54,4
Groupe 2 (24 malades).	Dépigmentation moyenne des cheveux *et* de la peau	Hg : 49
Groupe 3 (10 malades).	Dépigmentation *forte* des cheveux et de la peau	Hg : 43,6

Nous serions tentés de conclure au parallélisme. Mais je ne puis négliger le fait que j'ai rencontré un certain nombre de sujets net-

tement dépigmentés mais sans aucune anémie et dont l'observation ne figure pas aux tableaux ci-dessous.

En outre, en cours de traitement, il est fréquent d'assister à la repigmentation impressionnante d'un sujet dont le taux d'hémoglobine n'a pas varié.

En fait, il semble que la dépigmentation puisse apparaître très précocement et évoluer longtemps seule : alors qu'il est exceptionnel de rencontrer des anémies sans dépigmentation, il arrive au contraire assez souvent de rencontrer des dépigmentations sans anémie.

Tout se passe comme si, dépigmentation et anémie, sous la dépendance d'une cause commune, évoluaient cependant chacune pour son propre compte.

Essais thérapeutiques.

Il semblait évident, dès l'abord, qu'il y eut deux variétés de « diboba ». L'une que nous appellerons « secondaire » était consécutive aux états de dénutrition générale prolongée et ses symptômes étaient toujours étroitement imbriqués dans ceux d'une affection causale ; elle n'avait pas de préférence d'âge ni de sexe, de race ni de saison. L'autre que nous appellerons « primitive » constituait à elle seule toute la maladie. Elle apparaissait souvent sans prodromes appréciables et chez des sujets en état de nutrition satisfaisant ; elle semblait frapper les enfants du sevrage à la puberté et quelques femmes adultes non ménopausées ; elle était beaucoup plus répandue dans les villages Lulua que dans les villages Baluba voisins ; enfin, elle débutait en septembre pour s'éteindre en décembre.

Je me suis limité à l'étude de cette deuxième variété qui offrait assez de particularités pour orienter des recherches.

C'est ainsi que l'apparition du « diboba » coïncidait avec l'époque de la soudure des récoltes de céréales :

Au Kasai, la base de l'alimentation est le manioc ; les racines sont extraites de terre au fur et à mesure de la consommation et comme les indigènes en plantent à deux saisons des variétés de croissances inégales, ils récoltent pratiquement d'un bout de l'année à l'autre.

A ce manioc doit être joint, pour faire un pain honorable, du maïs ou du millet — rarement du sorgho — dans la proportion d'un tiers à peu près. Mais maïs et millet sont saisonniers : la première récolte se fait en décembre, la deuxième en avril-mai.

C'est cette deuxième récolte qui, depuis quelques années, est déficitaire dans beaucoup de villages : en juillet, il n'y a souvent plus de céréales dans les greniers — arachides et haricots sont

mangés depuis longtemps — et le pain jusqu'en décembre ne sera composé que de manioc.

Pendant la saison sèche qui va des derniers jours de mai aux derniers de septembre, la nourriture d'appoint végétale — pousses vertes de diverses espèces, fruits — se fait progressivement plus rare. Par contre, il y a un peu — très peu — de petit gibier et parfois de poisson. En septembre-octobre, aux grosses pluies, l'herbe repousse brusquement, les ruisseaux gonflent : plus de chasse, plus de pêche. Il n'y a ni baies, ni fruits, ni insectes. Il y a, par contre, des champignons dont on fait une certaine consommation en attendant les fourmis ailées qui sauveront la situation dans les derniers jours de novembre.

De septembre à décembre, sans céréales, sans aliment d'appoint, le régime consiste en pain de manioc à satiété, sans autre assaisonnement qu'une poignée de feuilles de manioc ou des champignons, cuits à l'huile de palme et au piment. C'est à ce moment que le « diboba » abonde.

Quand je dis : « il abonde », entendons-nous. Il n'abonde pas partout : voici deux villages sur la même crête de colline. L'un est Lulua, l'autre Baluba. Le premier aura beaucoup de « diboba », le second peu. Or ils vivent sur le même sol, ont les mêmes maladies et les mêmes parasites, ont subi la même sécheresse, ont les mêmes possibilités de cueillette, de chasse et de pêche et même les Lulua qui sont plus flâneurs en ont davantage. Les uns et les autres ont du manioc en suffisance, mais les Baluba qui sont bons cultivateurs auront mené leurs réserves de céréales jusqu'en octobre, tandis que celles des Lulua à la fin juin auront vécu.

Il n'y a pas de doute que nous ayons affaire à une polycarence, car le manioc qui ne contient que très peu de protéine est par ailleurs un mauvais extracteur de substances minérales. Mais cette polycarence a un aspect particulier. La ration, qui manque de beaucoup de choses, manque surtout d'un élément dont les enfants en période de croissance, et les femmes en période d'activité génitale font une consommation importante, un élément par contre dont les jeunes gens et les hommes ressentent moins le besoin, quoi que tous soient au même degré parasités d'ankylostome. Cet élément est nécessaire à la pigmentation. Son absence fait prédominer les symptômes d'anémie sur tous les autres. J'ai supposé qu'il s'agissait du fer — et j'ai entrepris de m'en assurer expérimentalement. Mes essais ont porté exclusivement sur des malades de « diboba » primitif. Pour que rien ne soit changé à leur régime alimentaire ni, d'une façon générale, à leur mode de vie, tous les examens ont été pratiqués dans les villages, les médications expérimentales ont été distribuées quotidiennement à domicile par des

infirmiers détachés à cet effet, et contrôlés. Je me suis interdit de faire état d'observations prises en milieu hospitalier ; il est impossible, en effet, dans ce milieu, de faire la part de la thérapeutique ou du régime dans les améliorations que l'on constate chez les malades de la nutrition, et il est non moins impossible de standardiser le dit régime. Simplement j'avais gardé de ces observations le souvenir de l'inefficacité dans le « diboba » des toniques habituels : arsénicaux, noix vomique, huile de foie de morue, etc... A ce souvenir s'ajoutait celui — négatif également — d'essais entrepris en 1937 dans un village du territoire de Dimbelenge (1). Nous avions fait ingérer à 10 malades des vitamines hydrosolubles sous forme de jus de citron : 200 cm³ pour un adulte et à 10 autres, des vitamines liposolubles sous forme d'huile de foie de morue : 30 cm³ pour un adulte. Après 15 jours d'administration quotidienne, nous n'avions pu enregistrer la moindre amélioration clinique ni hématologique dans leur état.

Essai I. — 39 malades de « diboba » examinés les 7, 8 et 9 décembre 1937 sont tous atteints d'ankylostomiase.
Ils sont répartis en trois groupes.

A. 18 d'entre eux subissent le 9-12 une cure antiparasitaire.
Ils sont revus le 25-12, la déparasitation est contrôlée et éventuellement achevée.
Du 25-12-37 au 24-1-38, ils ingèrent journellement du chlorure de fer à 3 o/o.
Les 14 survivants au 24-1-38 sont réexaminés.
L'amélioration de leur état est remarquable à tous points de vue.

B. 15 d'entre eux, revus le 25-12 sans avoir subi de déparasitation, reçoivent journellement, du 25-12-37 au 24-1-38, du chlorure de fer à 3 o/o.
Des 13 survivants revus le 24-1-38, 4 sont fortement améliorés, les autres sont stationnaires ou même ont dépéri.
Dans l'ensemble du groupe l'amélioration est faible.

C. 6 d'entre eux subissent la cure antiparasitaire le 9-12.
Ils sont revus le 25-12, leur déparasitation est vérifiée et éventuellement achevée.
Ils ne reçoivent pas de fer.
Les 5 survivants sont réexaminés le 24-1-38.
L'amélioration clinique du groupe est nulle.
Il y a un léger gain d'hémoglobine.

Ces essais avaient été entrepris à une époque assez tardive de l'année, au moment où de nouveaux cas de « diboba » cessent de

(1) Essais faits avec le Docteur Arnaoutovich que je tiens à remercier.

se produire et où probablement les anciens cas s'amendent spontanément lorsqu'ils ne sont pas trop avancés. C'est à cette cause fortuite que sont dus peut-être les 4 succès obtenus sur les malades du groupe B. Pour nous mettre à l'abri de cette cause d'erreur, nous avons constitué une nouvelle série de témoins, pris cette fois parmi des malades de saison sèche. A cette époque de l'année s'amorce l'aggravation progressive ; il n'y a aucune amélioration spontanée à attendre.

Essai II. — 11 malades, trouvés difficilement à cette saison où ils sont rares reçoivent du 15-6-38 au 8-7-38 du fer dialysé. Ils ne sont pas déparasités. Leur examen, à l'issue de la cure, indique dans l'ensemble *une amélioration très nette de leurs symptômes cliniques, une amélioration légère de leurs symptômes hématologiques. Leur réticulocytose moyenne est augmentée.*

L'essai I comportait d'autres causes d'erreurs : il portait notamment sur un certain nombre de malades cachectiques, à troubles gastro-intestinaux marqués et probablement incapables d'assimiler le fer. Ces malades étaient morts en cours d'expérience et leur inégale répartition dans les groupes pouvait avoir faussé les résultats. En 1938, un essai semblable est repris en excluant les cas très avancés.

Les groupes sont rendus comparables en nombre et en gravité des cas. Cet essai a lieu en novembre pour éviter l'interférence avec l'amélioration spontanée annuelle.

Essai III. — 30 malades, examinés les 27 et 28-11-38, sont répartis en 3 groupes.

A. 11 d'entre eux subissent une cure antihelminthique et dès le surlendemain reçoivent du fer en administration quotidienne.
Le 13-12, l'examen des selles est refait et la déparasitation achevée s'il y a lieu.
Le 29-12 a lieu le 3e examen : *il y a amélioration clinique et hématologique nette sur l'ensemble du groupe ; la réticulocytose est légèrement augmentée.*

B. 9 d'entre eux, sans subir de déparasitation reçoivent du fer en administration quotidienne.
Ils sont réexaminés le 29-12.
L'amélioration clinique est comparable à celle du groupe précédent ; l'amélioration hématologique est moindre mais cependant notable. La réticulocytose est doublée.

C. 10 d'entre eux subissent le 28-11 la déparasitation qui est contrôlée le 13-12.
Ils ne reçoivent pas de fer.
Leur réexamen a lieu le 29-12.
L'amélioration clinique est nette en ce qui concerne l'œdème ; faible en ce qui concerne la dépigmentation. L'amélioration hématologique est notable et porte surtout sur le nombre de globules rouges. La réticulocytose est stationnaire.

En conclusion de ces essais :

Lorsque les malades de « diboba » sont débarrassés de leurs ankylostomes, toutes choses égales d'ailleurs, l'amélioration de leur état est tantôt nulle, tantôt légère. Elle porte sur l'état hématologique et sur les œdèmes. La dépigmentation n'est pratiquement pas modifiée.

Lorsqu'à ces malades, non débarrassés de leurs ankylostomes, on administre un sel de fer en ingestion quotidienne, l'amélioration de leur état est légère. Elle porte sur l'état hématologique et sur les œdèmes, mais surtout, elle porte sur la dépigmentation qui est radicalement modifiée. Lorsqu'à ces malades, préalablement déparasités on administre du fer, l'amélioration clinique et hématologique de leur état est décisive.

Nous sommes donc fondés à admettre que dans le « diboba » le tableau clinique est dominé par la carence en fer survenue chez des individus habituellement parasités d'ankylostomes, à l'occasion d'une carence alimentaire étendue.

ERRATA

Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, nos 6-10, 1940, t. XXXIII, Communication R. Deschiens : Relation de quatre cas d'infestation par *Watsonius watsoni* chez le papion. Page 396, troisième ligne, au lieu de : « chez trois spécimens de *Papio-sphinx* », lire « chez *quatre* spécimens de *Papio-sphinx* ». Page 399, treizième ligne, au lieu de « Le *watsoni* parasite africain et asiatique ayant été rencontré chez l'homme... », lire « *W. watsoni* parasite africain et asiatique *a* été rencontré chez l'homme... ». Page 396, 15e ligne, au lieu de Pl. I, fig. 1, lire : Pl. II, fig. 1. Page 397, 8e ligne, au lieu de Pl. I, fig. 2, lire : Pl. II, fig. 2.

Liste des échanges

Acta Leidensia.
American Journal of Tropical Medicine.
Anales de la Facultad de Medicina (Lima).
Animal Health Research State, Townsville (Australie).
Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology.
Annali d'Igiene.
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie.
Archives de l'Institut Pasteur de Tunis.
Archives de Médecine et de Pharmacie navales.
Archiv für Schiffs und Tropenhygiene.
Archivio Italiano di Scienze Mediche coloniali.
Archivos de Hygiene e Pathologia exoticas (Lisbonne).
Arquivos do Instituto Bacteriologico Camera Pestana.
Bibliotheek Dienst. der Volksgezondheid (Java).
Bulletins de l'Académie de Médecine.
Bulletin Agricole du Congo Belge.
Bulletin de la Société de médecine turque.
Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine.
The Calcutta Medical Journal.
Chief Quarantine Officer General, Brisbane (Australie).
Concilium Bibliographicum (Zurich).
Geneeskundig Laboratorium.
Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indie.
Indian Journal of Medical Research.
Indice bibliografico della Malaria.
Inspection Générale de l'Agriculture, des Forêts et de l'Elevage (Hanoï).
Institut Français Ernest Denis (Prague).
Journal of Helminthology.
Journal of the Royal Army Medical Corps.
Journal of Tropical Medicine and Hygiene.
Magasin de Parasitologie de l'Institut Zoologique de l'Académie des Sciences (Russie).
Malariologia.

Le Gérant : G. MASSON

IMPRIMÉ PAR BARNÉOUD FRÈRES ET Cie A LAVAL (FRANCE)